

Opinnäytetyö (AMK)

Bio- ja Elintarviketekniikka

Laboriotekniikka

2013

Jaana Vainio

TIMOLOLIMALEAATIN TUOTANTOAIKA-ANALYYSI



TURUN AMMATTIKORKEAKOULU
TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Jaana Vainio

TIMOLOLIMALEAATIN TUOTANTOAIKA-ANALYYSI

Opinnäytetyö tehtiin PCAS Finland Oy:n tehtaalla. Työn tavoitteena oli tutkia Timololimaleaattinimisen lääkeaineen tuotantoprosessin työvaiheiden läpimenoaikoja, ja selvittää onko niissä suurta vaihtelua tuotantoerien välillä. Analysoinnissa käytettiin apuna Lean-periaatetta.

Mahdollisille läpimenoaikojen vaihteluille pyrittiin löytämään syitä sekä parannusehdotuksia, jotta tuotantoaikoja pystyttäisiin lyhentämään ja prosesseja parantamaan. Läpimenoaikojen vaihtelu vaikeuttaa tuotannonsuunnittelua ja pitkät läpimenoajat nostavat valmistuskustannuksia. Tehtaalla ollaan myös aloittamassa automaatioon siirtyminen, jonka käyttöönoton edellytyksenä on, että valmistusprosesseissa ei ole suurta vaihtelua. Työn tarkoituksena ei ollut selvittää tuotannon todellisia läpimenoaikoja, vaan kuinka paljon läpimenoaikoja saataisiin lyhennettyä prosessityön vakioitumisella. Näin pystyttäisiin laskemaan, paljonko prosessin automatisoinnista olisi hyötyä valmistuskustannusten pienentämisessä.

Läpimenoaikojen analysointi ja kartoitus tehtiin perehtymällä valmistettujen erien valmistuspöytäkirjoihin. Tämän jälkeen oltiin tuotannossa seuraamassa valmistusta ja haastateltiin prosessityöntekijöitä sekä työnjohtajia vaihteluiden syistä. Lisäksi käytiin koko prosessin valmistuspöytäkirjat tekijän kanssa läpi ja etsittiin virheitä ja parannuksia. Havainnot ja parannusehdotukset käytiin läpi suunnittelupalavereissa yhdessä tuotanto-, prosessikehitys- ja tutkimuspäällikön kanssa.

Analysoinnilla havaittiin, että eri valmistuserien välillä on suurta vaihtelua läpimenoajoissa. Läpimenoaikoja pidensi työntekoon liittyvät asiat, kuten huono työn organisointi, epäselvyydet työohjeissa, tavaroiden haku sekä tekniset ongelmat. Lisäksi läpimenoaikoihin vaikuttivat monet prosessiin liittyvät kemialliset ja fysikaaliset tekijät. Kaikkia parannusehdotuksia ei voitu toteuttaa lääkeaineiden rekisteröintivaatimusten takia, mutta osaa tuloksista on jo hyödynnetty tuotannossa. Ohjeiden virheet on korjattu ja tuleviin valmistuseriin tehdään pieniä prosessitekniisiä parannuksia. Lisäksi työn tuloksia voidaan hyödyntää jatkossa muiden lääkeaineprosessien kehittämisessä sekä automaatioon siirryttäessä.

ASIASANAT:

Lääketeollisuus, Lean, läpimenoaika

BACHELOR'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Degree Programme in Biotechnology and Food Technology | Laboratory Technology

2013 | 49 pages

Instructors Robert Rönneck (PCAS Finland) and Mika Jokinen (Turku University of Applied Sciences)

Jaana Vainio

PRODUCTION TIME ANALYSIS OF TIMOLOL MALEATE

This Bachelor's Thesis project was conducted at PCAS Finland Oy. The objective was to study the active pharmaceutical ingredient Timolol Maleate and its production cycle times, and to find out if there is any variation in cycle duration between different batches. The Lean principles were used as a basis in this study.

Reasons for and improvements of any variations in the cycle times were sought. Variations hamper production design and long cycle times raise the production costs. PCAS Finland Oy is starting to automate the production processes in the factory and stable production processes are a prerequisite for automation. The objective of this study was not to determine the actual cycle times, but how much the cycle times can be reduced by standardizing the process. This way savings in production costs generated by automation can be analyzed.

The cycle times were analysed by studying batch records. After this initial analysis the production was followed closely and operators and foremen were interviewed concerning the variations. The whole production process was discussed with the operator in an attempt to find errors and improvements. All the observations and propositions were discussed in planning meetings with the Production, Process Improvement, and Research Managers.

After analyses it was noticed that there was significant variation in the cycle times. The reasons for the longer cycle times were among others bad organization of work, unclear instructions, bad organization of equipment, and technical issues. Also chemical and physical factors contributed to the lengthening of the cycle times. Most of the improvements cannot be realized because of the registration requirements of active pharmaceutical ingredients, but this Thesis has still brought much benefit. Errors in the instructions were corrected and there will be some minor improvements in future productions batches. The results of this Thesis can also benefit future analysis and development of other production processes during their possible automatization.

KEYWORDS:

pharmaceutical industry, Lean, cycle time

SISÄLTÖ

KÄYTETYT LYHENTEET	7
1 JOHDANTO	8
2 TYÖN LÄHTÖKOHDAT JA RAJOITUKSET	9
2.1 Laatujärjestelmä sekä rekisteröinnin vaatimukset	9
2.2 Työturvallisuus ja kemialliset rajoitteet työn tekemisessä	10
3 LEAN JA LÄPIMENOAIKA	12
3.1 Lean-periaatteen käyttöä rajoittavat tekijät	14
3.2 Läpimenoaika	15
4 VALMISTUKSEEN VAIKUTTAVAT KEMIALLISET JA FYSIKAALISET TEKIJÄT	18
4.1 Lämmönsiirto	18
4.1.1 Lämmönsiirron nopeus	18
4.2 Viskositeetin vaikutus sekoitukseen ja lämmönsiirtoon	21
4.3 Sekoituksen vaikutus prosessiin	23
4.4 Tuotteen linkous	23
5 TYÖN SUORITUS	27
5.1 Työn rajaus ja tavoitteet	27
5.2 Valmistuspöytäkirjojen läpikäynti	27
5.3 Valmistuksen seuraaminen tehtaalla sekä haastattelut	29
5.4 Työohjeiden läpikäynti	30
5.5 Aivoriihi	30
6 TULOKSET JA HAVAINNOIT LÄPIMENOAJOISTA	31
6.1 Läpimenoaikojen tarkastelu	31
7 SYITÄ LÄPIMENOAIKOJEN VAIHTELUIHIN	35
7.1 Vaihtelu panostusajoissa	35
7.2 Vaihtelu lämmitys- ja jäähdytysajoissa	36
7.3 Lämmönsiirtoon vaikuttavat tekijät	38
7.4 Sekoituksen ja viskositeetin vaikutus lämmönsiirtoon	39
7.5 Vaihtelut linkousajoissa	40
8 VALMISTUSPÖYTÄKIRJOJEN TARKASTELU JA PARANNUSEHDOTUKSET	42

8.1 Työohjeiden läpikäynti tekijän kanssa	42
8.2 Aivoriihen kehitysideat	42
9 PROSESSIEN OPTIMOINTI TUTKIMUS- JA KEHITYSVAIHEESSA	45
10 YHTEENVETO	47
LÄHTEET	49

LIITTEET

Liite 1: 5.-6.-vaiheen läpimenoajat
Liite 2: 8-vaiheen läpimenoajat
Liite 3: 9.-vaiheen läpimenoajat
Liite 4: 2.-vaihe, ongelmat ja parannusehdotukset
Liite 5: 3.-vaihe, ongelmat ja parannusehdotukset
Liite 6: 4.-vaihe, ongelmat ja parannusehdotukset
Liite 7: 5.-6.-vaihe, ongelmat ja parannusehdotukset
Liite 8: 7.-vaihe, ongelmat ja parannusehdotukset
Liite 9: 8.-vaihe, ongelmat ja parannusehdotukset
Liite 10: 9.-vaihe, ongelmat ja parannusehdotukset

KUVAT

Kuva 1: Kehitysprojektin tulokset	13
Kuva 2: Esimerkkejä tuhlauksesta	14
Kuva 3: Läpimenoaikaan vaikuttavia tekijöitä	16
Kuva 4: Erilaiset lämmönsiirtymistavat	19
Kuva 5: Viskositeetin muutos verrattuna leikkausnopeuteen	22
Kuva 6: Bulkkitiheyden ero verrattuna partikkelitiheyteen	26
Kuva 7: Potkurisekoittajan muodostama aksiaalinen virtaus	40

KUVIOT

Kuvio 1: Erien kokonaisläpimenoaikojen vaihtelu minimi-, keskiarvo- ja maksimiaikojen mukaan	33
--	----

TAULUKOT

Taulukko 1: 5.-6.-vaiheen läpimenoajat	32
Taulukko 2: 8.-vaiheen läpimenoajat	32
Taulukko 3: 9.-vaiheen läpimenoajat	33

KÄYTETYT LYHENTEET

GMP	Hyvät tuotantotavat (Good Manufacturing Practice)
Vaihe	Lääkeaineen valmistusprosessin yksi osa, jossa syntyy yksi välituote. Vaihe sisältää kemiallisen reaktion, jossa molekyyli muuttuu toiseksi
Erä	Yksi valmistettu väli- tai lopputuotevaihe
Kampanja	Sisältää useampia eriä; erät, jotka on valmistettu peräkkäin
TOK	Työohjekohhta

1 JOHDANTO

PCAS Finland Oy on lääkeaineita kehittävä, markkinoiva ja valmistava yritys. Yritys on osa ranskalaista PCAS S.A -konsernia. Yritys on aloittanut toimintansa vuonna 1960 ja nykyinen tuotantolaitos on rakennettu 1983. Tehtaassa työskentelee 115 henkeä.

Monet lääkeaineiden valmistusprosessit ovat olleet tuotannossa pitkään, jopa kymmeniä vuosia. Vanhoja prosesseja ei ole läpikäyty perusteellisesti missään vaiheessa. Parannukset ovat olleet lähinnä saantoon tai eräkoon nostoon liittyviä. Lisäksi työturvallisuus- ja laatuasiat ovat muuttuneet vuosien saatossa paljon. Edellä mainitut asiat vaikuttavat merkittävästi työntekoon ja sitä kautta myös valmistuskustannuksiin, joita pitäisi muuttuneessa markkinatilanteessa saada pienennettyä. Tehtaassa on aloitettu myös automaatioon siirtyminen. Sen edellytyksenä on, että läpimenoajoissa ei ole suurta vaihtelua.

Opinnäytetyöhön valittiin esimerkkiprojektiksi Timololimaleaatti -nimisen lääkeaineen valmistus. Aine on ollut jo pitkään tuotannossa, joten sen prosessit ja valmistustavat ovat jo vakioituneet ja valmistus on tuttua kaikille tekijöille. Lääkeaineen valmistus sisältää yhdeksän eri vaihetta. Opinnäytetyön tarkoituksena oli selvittää onko valmistuserien välillä suurta vaihtelua läpimenoajoissa. Ja jos on, niin missä yksikköprosesseissa esiintyy eniten vaihtelua ja mistä vaihtelu voisi aiheutua. Vaihteluiden syiden löytäminen helpottaisi myös automaatio-ohjeiden tekemistä. Työn tuloksia voidaan hyödyntää jatkossa myös muiden prosessien kehittämisessä.

2 TYÖN LÄHTÖKOHDAT JA RAJOITUKSET

Koska yrityksessä valmistetaan lääketeollisuuden raaka-aineita, tulee kaikessa toiminnassa noudattaa GMP-määräyksiä ja lääkelakia. Valmistuksessa käytetään myös paljon erilaisia ja vaarallisia kemikaaleja, joten työturvallisuus on otettava jatkuvasti huomioon. Laatu, työturvallisuus sekä kemian vaatimukset määrittelevätkin käytännössä työn suorittamistavan. Usein helpoin ja nopein tapa ei ole laadukas, turvallinen tai kemiallisesti mahdollinen.

2.1 Laatujärjestelmä sekä rekisteröinnin vaatimukset

Lääkeaine on kemiallisesti tai muuten tieteellisin menetelmin yksityiskohtaisesti määritelty elimistöön vaikuttava aine, jota käytetään lääkevalmisteen valmistuksessa tai lääkkeenä sellaisenaan. Lääkeaineiden on noudatettava lääkkeiden hyviä tuotantotapoja eli GMP-määräyksiä. Vaatimusten määrittely tehdään viranomaisten puolesta. Suomessa alaa valvoo Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus eli Fimea. Euroopan sisällä noudatetaan Euroopan GMP-määräyksiä ja Euroopan Farmakopeaa. Jos lääkeaineella on vientiä Euroopan ulkopuolelle, noudatetaan kohdemaan GMP:tä. Vaatimusten noudattamisen helpottamiseksi on Euroopan, Japanin ja Yhdysvaltojen vaatimukset yhtenäistetty ICH –suositukseen (ICH Guidelines). (1,2)

Lääkkeitä saadaan valmistaa teollisesti vain Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen luvalla lääketehtaassa, jossa on hyväksyttävät tuotantotilat ja laitteet. Lisäksi lääkevalmisteen myynti väestölle tai muu kulutukseen luovuttaminen edellyttää, että Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus on myöntänyt valmisteelle luvan tai rekisteröinyt sen tämän lain mukaisesti tai että sillä on Euroopan unionin toimielimen myöntämä myyntilupa. (1)

Jos myyntiluvan saanutta tai rekisteröityä lääkevalmistetta halutaan muuttaa, tulee myyntiluvan tai rekisteröinnin haltijan tehdä tästä hakemus. Viranomaisten täytyy hyväksyä etukäteen tuotannossa tehtävät muutokset. (1,3)

Valmistusprosessiin suunniteltujen muutoksien vaikutusta lääkeaineen laatuun tulee arvioida etukäteen. Arvioinnin avulla selvitetään onko muutoksilla vähäinen vai merkittävä vaikutus tuotteen laatuun. Viranomaiset määrittävät, minkälaisilla testeillä ja validoinneilla muutosten vaikutus voidaan osoittaa. Lääkeainevalmistajan tulee ilmoittaa tehdyistä muutoksista asiakkailleen. (3)

Koska tehtaassa valmistetaan lääkeaineita, on työskentely siis tarkkaan ohjeistettu ja dokumentoitava. Laitteiden kvalifointi sekä lääkeaineiden valmistusprosessien rekisteröinti vaikuttavat suuresti parannusten ja muutosten tekemiseen.

Kun valmistusprosessiin suunnitellaan muutoksia ja ohjeiden korjauksia, tulee GMP- ja rekisteröintimääräykset pitää koko ajan mielessä. Valmistusprosesseihin ei saa tehdä suuria muutoksia, koska silloin myös tuotteiden rekisteröintiä pitäisi muuttaa. Rekisteröinnin muutos edellyttää usein myös asiakkaalta muutoshakemusta ja dokumentaation muuttamista. Tämä on työlästä ja kallista, joten asiakkaat eivät usein suostu tähän.

Laitemuutoksia ei mielellään tehdä, koska ne vaativat uudelleenkvalifiointia. Dokumentointi rajoittaa myös joidenkin muutosten tekemistä. Dokumentointi on GMP-määräysten takia raskasta, joten lisädokumentointia pyritään välttämään.

2.2 Työturvallisuus ja kemialliset rajoitteet työn tekemisessä

Lääkeaineiden valmistaminen vaatii erilaisten liuottimien ja vaarallisten kemikaalien käsittelyä. Myös valmiit väli- ja lopputuotejauheet ovat terveydelle vaarallisia. Lääkeaineita valmistettaessa joudutaankin ottamaan huomioon työturvallisuusasiat ja käyttämään monia eri suojaimeja. Esimerkiksi kappaletavaran tuotantoon verrattuna työntekoa hidastavat useiden eri suojainten pukeminen ja riisuminen valmistuksen yhteydessä. Suojainten

tarkoitus on suojata tekijöitä valmisteilta ja kemikaaleilta sekä itse valmisteita henkilöiltä, esimerkiksi hiuksilta.

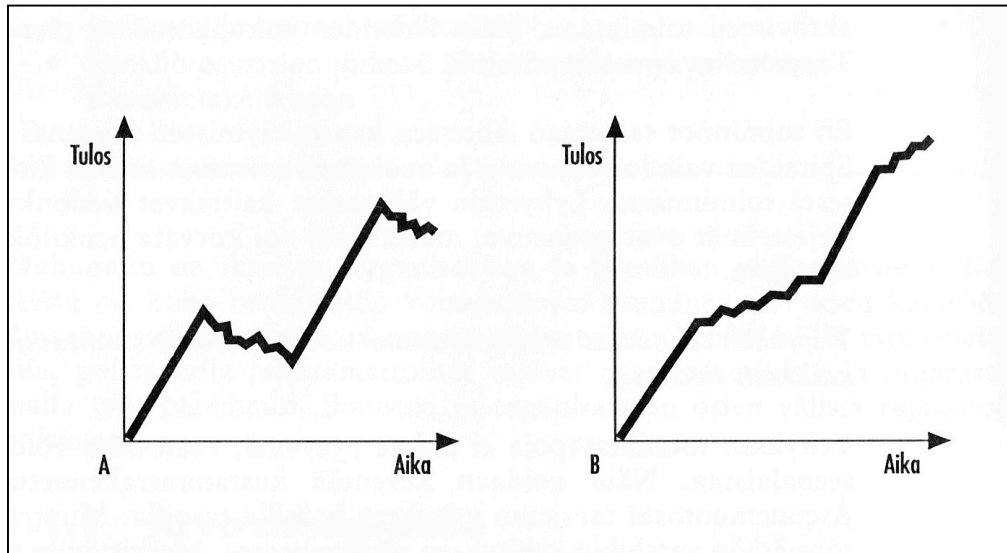
Koska valmistusprosessit perustuvat kemiallisiin reaktioihin ja yksikköprosesseihin, myös kemialliset vaatimukset ja rajoitteet tulee ottaa huomioon. Suojautumisen lisäksi valmistusta ohjaavat monet kemiallisiin reaktioihin liittyvät turvallisuusohjeet. Esimerkiksi reaktorit tulee tyytää useasti valmistuksen aikana, jotta palavat liuottimet eivät syty. Osa työvaiheista tulee tehdä hitaasti, jotta esimerkiksi lämpötiloja pystytään kontrolloimaan eksotermisissä reaktioissa. Tislaukset on suoritettava tietyllä nopeudella, jotta saavutetaan paras erotuskyky. Uutot suoritetaan vähintään kahdessa osassa, koska tämä on aineensiirron kannalta yleensä tehokkaampaa. Ajallisesti yksi iso uutto olisi nopeampi. Myös eri vuodenajat vaikuttavat reaktioihin ja kemikaalien käyttöön sekä olomuotoihin. Tuotantotilojen korkea lämpötila ja suuri ilmankosteus kesällä vaikeuttavat joitakin reaktioita tai hidastavat esimerkiksi jäähdytysaikoja.

3 LEAN JA LÄPIMENOAIKA

Käsite Lean-toiminta (Lean Production) syntyi 90-luvulla eri autoteollisuusyritysten kilpailukykyä selvittäneen tutkimuksen perusteella. Tutkimuksen avulla huomattiin, että keskittymällä vain asiakkaalle lisäarvoa tuottavaan toimintaan säästetään merkittävästi valmistuskustannuksissa ja -ajassa. Toiminnot, joista asiakas ei halua maksaa pyritään poistamaan tai minimoimaan. Parannuksia pystyy tekemään paljon jopa ilman investointeja. Kustannussäästöjä saadaan aikaiseksi kehittämällä työmenetelmiä, poistamalla jalostamattomia työvaiheita sekä organisoimalla työt paremmin. Samalla saavutetaan myös korkeampi tuotteiden laatu sekä lyhyemmät valmistusajat. (4)

Lean-periaate ei eroa paljoa muista suosituista kehittämistavoista, kuten laatujohtamisesta, aikaperusteisesta johtamisesta tai toimintojohtamisesta. Kaikille edellisille on yhteistä toiminnan tarkastelu materiaali- ja tietovirtoina, joita ohjataan ja kehitetään. Lean-periaatetta noudattaville yrityksille on keskeistä korkea tuottavuus, lyhyet läpimenoajat, lyhyt tuotekehityksen läpimenoaika, investointien tehokas käyttö, nopea reagointi muutoksiin, suuri pääoman kiertonopeus, korkea laatu, ja matalat organisaatiot. (5)

Yksi Lean-toiminnan tärkeimmistä kehittämismenetelmistä on jatkuva parantaminen eli japaniksi Kaizen. Menetelmän toimintatapana on jatkuva, pienin askelin tapahtuva toiminnan kehittäminen ja koko yrityksen henkilöstön osallistuminen kehittämiseen. Kuva 1 havainnollistaa, että jatkuva parantaminen (käyrä B) kehittää toimintaa paremmin, kuin yksittäiset kehitysprojektit (käyrä A). Jatkuvan parantamisen avulla toiminta kehittyy koko ajan pienin askelin, suurien yksittäisten kehitysaskelten sijaan. (4,5)



Kuva 1. Kehitysprojektin tulokset, A) ilman jatkuvaa parantamista, B) toimintaa jatkuvasti kehittäen. (4)

Laajoilla yksittäisillä kehitysprojekteilla saadaan tavallisesti aikaan selvä hetkellinen toiminnan parantaminen. Projektin päätyttyä tulokset ja kehitystavoitteet usein kuitenkin unohtuvat, eivätkä siirry osaksi päivittäistä toimintaa. Kilpailukyvyn säilyttämiseksi olisikin tärkeää kehittää toimintaa jatkuvasti ja järjestelmällisesti. Jatkuvan parantamisen käyttöönotto vaatii kuitenkin asennemuutoksia, eikä siksi onnistu hetkessä. Jatkuvan parantamisen tarkoituksena onkin saada koko yrityksen henkilöstö mukaan aktiiviseen kehittämiseen. Parantaminen lähtee jokaisen omasta työstä. Paras käytännön asiantuntemus ja tietämys ongelmista on kullakin osastolla. (4,5)

Kaizen-menetelmän pyrkimyksenä on myös kaiken turhan poistaminen toimitusketjuista ja tuotteista. Menetelmän mukaan kaikki toiminnot, jotka eivät tuota arvoa asiakkaalle, ovat turhaa. Kaikki työntekoon liittyvät asiat, joiden aikana tuote ei muutu, ovat turhia asioita. Kuvassa 2 on listattu konkreettisia asioita, jotka ovat turhia ja kuluttavat aikaa ja näin myös nostavat tarpeettomasti valmistuskustannuksia.

<p>Odotusajat</p> <ul style="list-style-type: none"> • tarvittavaa tietoa tai henkilöä ei tavoiteta • paperit seisovat pöydällä • tavarat odottavat siirtämistä • jokin osa on hukassa <p>Turhat toiminnot</p> <ul style="list-style-type: none"> • täytetään tarpeettomia lomakkeita • tehdään asioita moneen kertaan • etsitään henkilöitä, papereita tai tavaroita • istutaan kokouksissa • liikutaan tarpeettomasti työpisteen huonon järjestelyn takia • siirrellään tavaroita edestakaisin <p>Virheet</p> <ul style="list-style-type: none"> • virheelliset lupaukset sisäisille ja ulkoisille asiakkaille • ei poisteta virheiden syitä, vaan korjataan seurauksia • ei anneta palautetta • annetaan virheiden ja puutteiden edetä • aiheutetaan väärinkäsityksiä <p>Turhat kustannukset</p> <ul style="list-style-type: none"> • tehdään asioita "varmuuden vuoksi" • tehdään vain "koulutusta ja toimenkuvaa" vastaavat työt • hankitaan turhia ominaisuuksia sisältäviä laitteita • hankitaan kapasiteettia yli tarpeen
--

Kuva 2: Esimerkkejä tuhlauksesta (4).

Turhia asioita ja ajantuhlausta löytyy yrityksestä kaikkialta. Kehittämisen kohteena on koko yrityksen toimitusketju asiakastilauksesta ja raaka-ainehankinnasta aina tuotteen toimittamiseen asiakkaalle. Työntekijät ovat tärkein lenkki turhien töiden poistamisessa, kehitysideoiden tuottamisessa ja ongelmien ratkaisemisessa. Esimiehet toimivat kehitystyön tukijoina ja ohjaajina. Tuhlausta voidaan välttää kehittämällä työmenetelmiä, työn sujuvuutta sekä lyhentämällä työvälineiden ja laitteiden otto- ja välimatkoja ja parantamalla työpisteiden järjestystä ja ergonomiaa. (4,5,6)

3.1 Lean-periaatteen käyttöä rajoittavat tekijät

Kappaleessa 2 käytiin läpi yrityksen tuotantotapaa rajoittavia tekijöitä, GMP-määräyksiä, työturvallisuutta ja kemiallisten reaktioiden vaatimuksia. Nämä asiat rajoittavat osittain myös Lean-toimintatavan käyttöä verrattuna esimerkiksi kappaletavarateollisuuteen, jossa Lean-periaate on laajasti käytössä.

Tehtaassa on neljä erillistä tuotantotilaa eli moduulia, jotka ovat jokainen kolmen kerroksen korkuisia. Valmistusprosessit vaihtelevat paljon. Tästä syystä

tuotantotilojen ja prosessien optimointi on hankalaa. Tuotantotiloissa on yhteensä 28 reaktoria, joiden koko vaihtelee 250 litran ja 6300 litran välillä. Tehtaan laajan tuotevalikoiman takia reaktorit ja laitteistot eivät ole tarkoitettuja vain yhdelle tuotteelle. Tämän takia laitteistoja joudutaan muuttamaan tuotteiden vaihtuessa. Tämä aiheuttaa turhaa työtä ja on näin ollen Lean-periaatteen vastaista.

Tehtaan rakenne ja tuotantotapa on myös Lean-ajattelun vastaista. Lean-toiminnan periaatteena on selkeä tuotteiden virta. Tämä on vaikeaa toteuttaa nykyisellä tehdasrakenteella ja panostyyppisillä reaktioilla. Opinnäytetyön aikana tehdas toimi kolmessa vuorossa ja joka toinen viikonloppu tehdas oli kiinni. Seisokit hidastavat tuotteiden valmistusta, koska aloituksia ja lopetuksia tulee enemmän verrattuna tilanteeseen, jossa tehdas toimii taukoamatta. Jos tehdas toimisi taukoamatta, myös tuotteissa olisi jatkuva Lean-toiminnan mukainen tuotteiden virta. Tehtaan rakenteen takia tuoteliuoksia joudutaan kuljettamaan kerrosten välillä hissillä muovikonteissa. Raaka-aine-, liuotin-, tuote- ja jäteliuoksia joudutaan myös välivarastoimaan prosessin aikana tuotantotiloissa, joten ne vievät paljon tilaa ja niiden siirtelyyn kuluu aikaa. Edellä mainitut ovat Lean-periaatteen mukaan vältettävää, turhaa, tuottamatonta työtä.

Myös toimiala asettaa omat haasteensa. Lääkeaineiden valmistusprosessit ovat pitkiä, joten yhden lääkeaineen valmistaminen voi kestää kuukausia. Tämän takia tuotteita pitää olla varastossa valmiina mahdollisia nopeita asiakastilauksia varten. Lean-periaatteen mukaan tuotteiden varastointi tulisi minimoida, eli tuotteiden kierto valmistuksesta asiakkaille tulisi olla nopeaa.

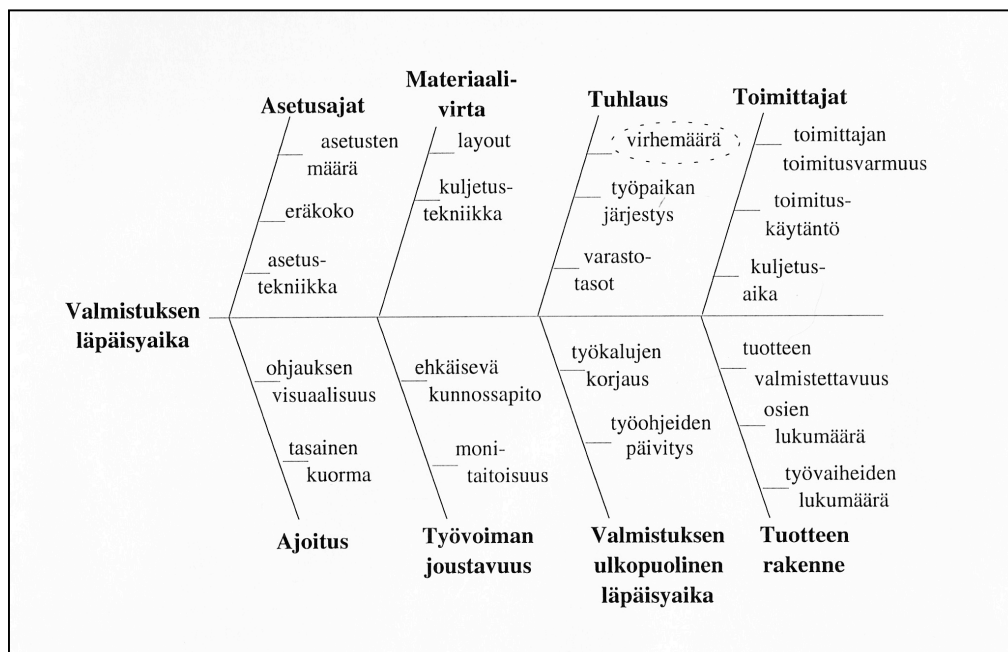
3.2 Läpimenoaika

Valmistuksen läpimenoajalla tarkoitetaan aikaa, joka kuluu valmistuksen aloittamisesta tuotteen valmistumiseen. Läpimenoaika lasketaan kalenteriaikana ja se kuvaa tuotteen valmistuksen vaatimaa kokonaisaikaa huolimatta siitä, mitä tuotteelle tai tilaukselle tapahtuu läpimenoajan aikana.

Läpimenoajalla ei saada mitattua yrityksen tuottavuutta tai tuotteen vaatimaa todellista valmistusaikaa. Tavallisesti valtaosa läpäisyajasta on odotusaikaa ja varsinainen tuotteen valmistus muodostaa vain pienen osan kokonaisajasta. (7)

Toiminnan läpimenoaikojen lyhentämisestä on tullut yksi keskeisimmistä kilpailutekijöistä. Asiakkaat ovat alkaneet vaatia viime vuosina yhä lyhyempiä toimitusaikoja. Tuotanto pitää suunnitella niin, että tilausten ja tuotantoerien läpimenoajat ovat mahdollisimman lyhyet. Näin koko yrityksen toiminta paranee, koska läpimenoaikojen lyhentyessä pystytään pienentämään toimintaan sitoutunutta pääomaa sekä ylläpitämään hyvää toimituskykyä. Samalla yrityksen sisäinen tehokkuus paranee ja näin myös yrityksen tuottavuus ja kannattavuus nousee. (4,7)

Läpimenoaikoja voidaan lyhentää selkeyttämällä tuotannon materiaalivirtoja ja sijoittamalla työpisteet niin, että työpisteiden väliset siirrot ja välivarastot vähenevät. Lyhyet läpimenoajat mahdollistavat myös pienien eräkokojen valmistamisen. Myös vuorotyöhön siirtymällä voidaan lyhentää läpimenoaikoja. (6)



Kuva 3: Läpimenoaikaan vaikuttavia tekijöitä (8).

Läpimenoaikojen mittauksessa voidaan käyttää yksinkertaista kalanruototekniikkaa, jolla esimerkiksi kuvassa 3 on jäsennetty läpimenoaikaan liittyviä syiden ja seurausten ketjua asiakokonaisuuksittain. Kaaviossa nimetyt asiat ovat keinoja, joilla läpimenoaikaan voidaan vaikuttaa. Kaikki löydetyt syyt eivät välttämättä ole mitattavia asioita, tai sitten niiden osalta mittaustulos ei ole numeerinen arvo. Mittaamisen apuna voidaan käyttää ideoiden keräämiseen liittyviä tekniikoita, kuten seinätauluja. (8)

4 VALMISTUKSEEN VAIKUTTAVAT KEMIALLISET JA FYSIKAALISET TEKIJÄT

4.1 Lämmönsiirto

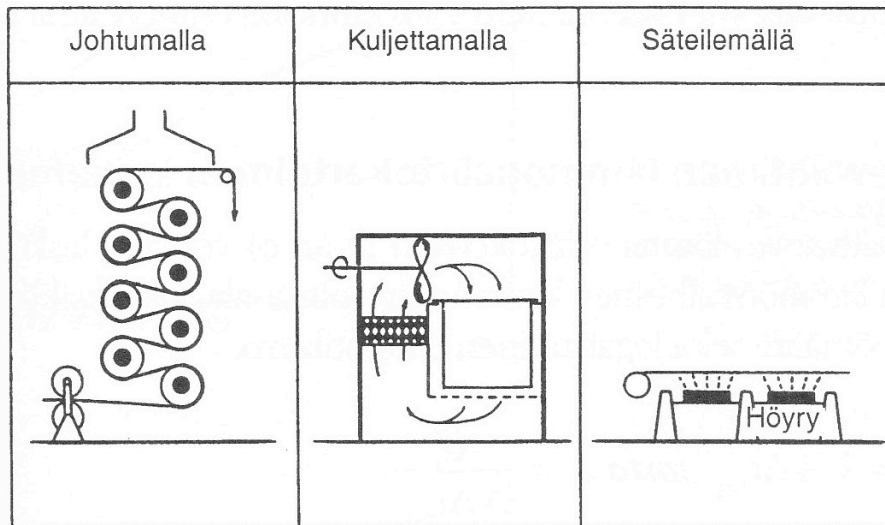
Lämmön siirtyminen halutulla tavalla on kemiantekniikan prosessien tärkein asia. Kemiallisissa reaktioissa sitoutuu tai vapautuu lämpöä. Eksotermisissä reaktioissa lämpöä on siirrettävä systeemistä pois, kun taas lämpöä vaativiin reaktioihin on tuotava lämpöä, jotta reaktio etenisi. Lämpö voi siirtyä paikasta toiseen kolmella tavalla. Johtumalla lämpö siirtyy suurempienergisestä aineesta pienempienergiseseen aineeseen. Konvektiolla eli kuljettamalla lämpö kulkeutuu liikkuvien ainesosien mukana. Säteilyssä lämpimämpi kappale luovuttaa osan energiaansa säteilyenergiaksi, mikä etenee aaltoliikkeenä väliaineessa ja kohdatessaan toisen kappaleen muuttuu siinä osaksi tai kokonaan lämpöenergiaksi. (9,10)

Konvektiota voi tapahtua vapaasti tai pakotetusti. On tärkeää ymmärtää, että konvektio vaatii aina liikettä, sekoituksen, eikä siis voi tapahtua pelkän lämpötilaerojen johdosta, kuten johtumisessa tai säteilyssä. Luonnollisessa konvektiossa esimerkiksi kattilaa lämmitetään pohjasta. Tällöin pohjalla oleva neste lämpenee, joten sen tiheys pienenee. Kylmää liuosta, jonka tiheys on suurempi, siirtyy pohjalle, jolloin syntyy pyörimisvirta. Pakotetussa konvektiossa sekoitus on aikaansaatu esimerkiksi reaktorin sekoittajalla. Pakotetussa konvektiossa pyörimisvirran suuruus on suurempi, joten lämmön siirtyminen on nopeampaa, kuin luonnollisessa konvektiossa. (10)

4.1.1 Lämmönsiirron nopeus

Prosessilaitteissa lämpö siirtyy yleensä useammalla mekanismilla (8). Kuvassa 4 on esitetty eri lämmön siirtymistavat. Esimerkiksi lämmittämällä reaktorin vaippaa höyryllä, höyryn lämpö siirtyy ensin säteilyllä ja kuljettamalla reaktorin

vaippaan. Seuraavaksi johtumalla reaktorin seinämää, ja viimeisenä pakotetulla konvektiolla reaktorin sisäseinämästä reaktioseokseen. (9,10)



Kuva 4: Erilaiset lämmön siirtymistavat (9).

Edellä kuvatun lämmönsiirtymisoperaatioon kuluva aika voidaan kuvata lämmönsiirtymisnopeuden yhtälöllä 1.

$$Q = mC_p (dT/dt) = UA(T_h - T) \quad (1)$$

Yhtälössä Q on tietyssä ajassa virrannut lämpömäärä, m on lämmitettävän nesteen massa, C_p on nesteen ominaislämpökapasiteetti vakioaineessa (J/kgK), A on lämmönsiirron pinta-ala, ja U on ominaislämmönjohtavuus (W/m^2K). Käytännön syistä U :n oletetaan olevan vakio, jotta laskeminen on helpompaa. T_h on hyödykkeen, esimerkiksi höyryn lämpötila. Yhtälöstä voidaan laskea lämmönsiirtoon kulunut aika t , kun tiedetään T_1 ja T_2 . (12)

Laskukaavassa ei oteta huomioon lämpöhäviötä lämmityksen tai jäähdytyksen aikana. Mitä suurempi lämmitettävän sisällön lämpötila on, sitä suurempi on myös lämpöhäviö. Tietyssä pisteessä tulee raja vastaan, jolloin sisältöön tuotu lämpötila on yhtä suuri kuin lämpöhäviö, joten sisällön lämmönnosto ei ole enää mahdollista. Lämmitysaikaa voidaan pienentää tehostamalla lämmönsiirtoa nesteeseen, nesteen sekoitusta lisäämällä tai vähentämällä lämpöhäviötä eristysten avulla. Suurilla reaktoreilla sekoituksen tehokkuutta ei voida tietyn

rajan jälkeen enää nostaa, joten tässä tapauksessa olisi kannattavampaa kierrättää reaktioseos ulkoisen lämmityksen kautta, jotta saavutettaisiin korkeampi lämpötila. (10)

Lämmönjohtavuuden arvoon vaikuttaa sekä lämpötilaerot että todelliset lämpötilat. Lisäksi siihen vaikuttaa myös, millä mekanismeilla lämpö on siirretty sekä nesteiden dynamiikka. Lisäksi vaikuttaa se minkälaisien materiaalien läpi lämpö siirtyy. Esimerkiksi metalleilla on hyvä lämmönjohtavuus ja keraamisilla materiaaleilla taas se on huono. (10)

Kun kiinteää ainetta lämmitetään sitä ympäröivällä nesteellä, täytyy myös huomioida aika, joka tarvitaan, jotta myös partikkelin sisäosa saavuttaa halutun lämpötilan. Jos partikkelit ovat pieniä tai nesteessä oleva kiinteä aine on hyvä lämmönjohde, voidaan lämmitysajan olettaa olevan suoraan aika, jolloin haluttu lämpötila saavuttaa partikkelin ulkopinnan. Päinvastoin, jos partikkelit ovat isoja tai niillä on huono lämmönjohtavuus, on partikkelin sisäisellä lämmön johtumisella suuri merkitys lämmönsiirtymisaikaan. Yksi tapa arvioida asiaa kvantitatiivisesti on käyttää Biotin numeroa, joka on esitetty yhtälössä 2.

$$Bi = hr/k_p \quad (2)$$

Yhtälössä h on ulkoinen lämmönsiirtymiskerroin, r on partikkelin säde ja k_p partikkelin lämmönjohtokyky. Mitä suurempi Biotin numero on, sitä suurempi on myös lämmönsiirtymiseen kuluva kokonaisaika. (10)

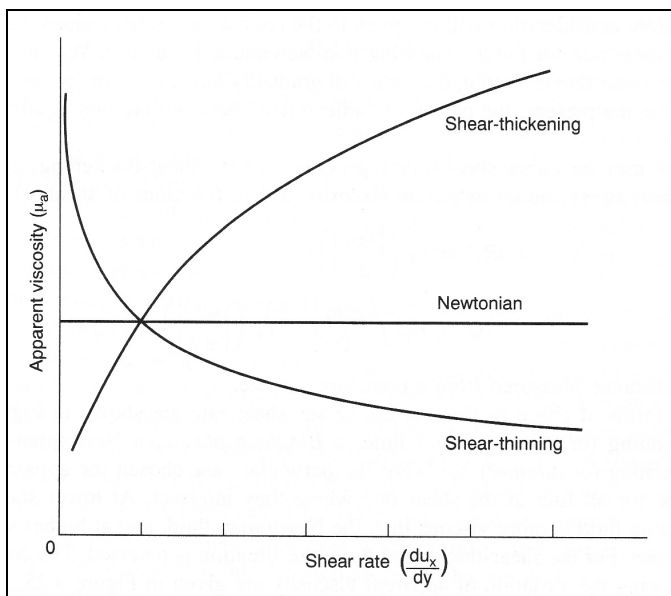
Sekoitusnopeudella on suuri merkitys lämmön siirtymisen nopeuteen. On todettu, että suurimmassa osassa tapauksia, kun lämpö siirtyy konvektion avulla pinnasta nesteeseen, nesteen pinnalle muodostuu väreilemätön kalvo, jossa konvektion vaatimaa kiertoliikettä ei tapahdu. Tällöin nesteen pinnassa lämpö siirtyy konvektion sijasta johtumalla. Ja koska suurimmalla osalla nesteistä lämmön ominaisjohtokyky on pieni, siirtyy myös lämpö huonosti. Voimakas sekoitus auttaa tähän, koska nesteen viskositeetti yleensä pienenee sekoitusnopeutta kasvatettaessa. Lämpötilan muutokset vaikuttavat viskositeettiin suuresti ja aineen viskositeetti vaikuttaa puolestaan lämmönsiirtoon. (10).

4.2 Viskositeetin vaikutus sekoitukseen ja lämmönsiirtoon

Aineen viskositeetillä kuvataan sen kykyä vastustaa virtausta. Virtaukseen kohdistuva vastus johtuu suurelta osin molekyylien välisistä vetovoimista. Yleensä, kun nesteen lämpötilaa nostetaan, molekyylien väliset vetovoimat pystyvät yhä vähemmän vastustamaan lisääntyvää molekyylien liikettä, joten viskositeetti laskee. Paineen lisääminen taas yleensä nostaa nesteen viskositeettiä. (11)

Vesi ja sen kaltaiset nesteet ovat newtonisia nesteitä. Niiden viskositeetti ei muutu sekoitettaessa. Monet nesteet ovat kuitenkin ei-newtonisia. Näiden kulloinenkin viskositeetti riippuu sekoitusnopeudesta tai aikaisemmasta sekoitushistoriasta. Tällaisille nesteille ei voida antaa yhtä tiettyä viskositeettiarvoa, vaan viskositeetti voi laskea tai kasvaa, kun sekoitusnopeutta nostetaan. Leikkausohenteisilla suspensioilla partikkelien koko on usein pieni, $\leq 1 \mu\text{m}$ halkaisijaltaan. Dilatanteilla eli leikkauspaksuuntuvilla suspensioilla kiinteiden partikkelien konsentraatio on nesteessä suurempi, ja kun partikkeleihin kohdistetaan leikkausta, ne pyrkivät ”kiipeämään toistensa yli”. Jos neste ei enää pysty täyttämään partikkelien väliin jäävää tyhjää tilaa, partikkelit alkavat hangata toisiaan vasten ja sekoituksen vastus nousee. (10)

Kuvasta 5 näkyy leikkausohenteisen, newtonisen ja dilatantin nesteen viskositeetin muutos, kun leikkausnopeus kasvaa. Leikkausohenteisen nesteen (*shear-thinning*) viskositeetti laskee, kun leikkausnopeus kasvaa. Dilatantin nesteen (*shear-thickening*) viskositeetti nousee, kun leikkausnopeutta kasvatetaan. Kuvan keskellä näkyy newtonisen nesteen suora viskositeetti käyrä, eli nesteen viskositeetti ei muutu leikkausnopeutta muutettaessa. Kuvassa on esitetty näiden kolmen nesteen viskositeetin muutos suhteessa leikkausnopeuteen. Nesteiden todelliset viskositeetit toisiinsa nähden voivat olla suurempia tai pienempiä kuin kuvassa. (10)



Kuva 5: Viskositeetin muutos verrattuna leikkausnopeuteen (10).

Suurin osa ei-newtonisista aineista on joko kaksifaasisia nesteitä tai yksifaasisia nesteitä, joissa on dispergoituneena suuria partikkeleita tai liunneena suuria molekyylejä, kuten proteiineja. Aineiden ei-newtonisesta luonteesta on hyötyä monien tuotteiden kohdalla. Esimerkiksi maalit tai hammastahna ovat ei-newtonisia aineita. (10)

Korkean viskositeetin nesteillä lämmönsiirron nopeus riippuu siitä, lämmitetäänkö vai jäähdytetäänkö nesteitä. Kun nesteitä lämmitetään, lämmitettävän nesteen viskositeetti pienenee reaktorin reunoilla, joka aiheuttaa suuren konvektiivisen pyörimisvirran reaktorin seinämille. Näin myös lämmönsiirron nopeus on suuri. Päinvastoin kun nestettä jäähdytetään, virtaus pienenee reaktorin reunoilla, joten myös lämmönsiirron nopeus hidastuu. (12)

Viskositeetti vaikuttaa siis suuresti aineiden sekoitukseen ja sitä kautta lämmönsiirtymiseen Viskositeetti vaikuttaa myös seuraavassa kappaleessa käsiteltyyn sekoitukseen.

4.3 Sekoituksen vaikutus prosessiin

Sekoituksen tarkoituksena on saada aikaan sekoitettavien aineiden välinen homogeenointi. Sekoitusta käytetään tasaamaan lämpötila- tai konsentraatioeroja. Myös kiintoaineen liukenemisnopeus riippuu oleellisesti sekoituksesta (9). Sekoitusta käytetään myös erilaisten seosten valmistamiseen. Sekoitusta käytetään kiintoaineen suspensoimiseen nesteeseen tai toisiinsa liukenevien nesteiden kuten veden ja metanolin sekoittamiseen toisiinsa. Myös kaasun dispergoimiseen tai toisen nesteen dispergoimiseen nesteeseen (emulsio) tarvitaan sekoitusta. (12)

Sekoituksen tehokkuus voidaan määrittää mittaamalla sekoitukseen kuluvan energian määrä. Tehontarve riippuu sekä sekoitettavasta aineesta että sekoittimen ominaisuuksista. Sekoitus voidaan jakaa eri luokkiin sen tehokkuuden perusteella. Täydellisessä sekoituksessa sekoitussäiliön sisältö on joka kohdassa ja joka hetki täysin homogeeninen. Kuolleiden alueiden syntyminen kuvaa myös sekoituksen tehokkuutta. Tässä osa sekoittuvasta aineesta jää sekoitussäiliön tiettyihin kohtiin, kuten nurkkiin tai syvennyksiin. (9) Käytännössä reaktorin sekoitus ei ole koskaan täydellistä. Tasattaessa lämpötila- ja konsentraatioeroja nesteessä ei hyvälläkään sekoituksella päästä täysin homogeeniseen tilanteeseen joka hetki.

4.4 Tuotteen linkous

Linkoaminen tarkoittaa kiintoaineen erottamista nesteestä keskipakovoiman avulla. Lingot eli lingonnassa käytettävät laitteet ovat pysty- tai vaaka-akselin ympäri suurella nopeudella pyöriviä rumpuja. Suodatusperiaatteella toimivassa lingossa rummun seinä on reiällinen ja se on päällystetty suodatuskankaalla. Linkokakku muodostuu suodatuskankaalle liuksen läpäistäessä kakun ja suodatuskankaan. (9)

Lingottavaan kiintoainehiukkaseen vaikuttaa lingon kehällä keskipakovoima. Ottamalla huomioon myös lingon kehänopeus sekä maanvetovoima saadaan lingon erotuskertoimen eli G-arvon yhtälö 3.

$$G = (2\pi n)^2(r/g) \quad (3)$$

Yhtälössä n on lingon kierrosluku, r lingon rummun säde ja g on maan vetovoiman kiihtyvyys. Lingon G-arvon avulla saadaan laskettua kuinka paljon suurempi voima kiintoaineeseen kohdistuu lingottaessa verrattuna maan vetovoimaan. (9)

Lingon suodatuksen tehokkuuteen ja suoritustapaan vaikuttaa suuresti kiintoaineen fysikaaliset ominaisuudet. Partikkelien koko, muoto, jakautuminen sekä pakkaantumistapa ovat oleellisia asioita, jotka tulee ottaa huomioon. Myös liuoksen viskositeetti, tiheys sekä kiintoaineen konsentraatio vaikuttavat suuresti. (13)

Jos suodatuksen paine on vakio, suodatusnopeus hidastuu. Jos taas nopeus pidetään vakiona, paine kasvaa. Myös partikkelien koon ja muodon vaihtelu heikentää suodatusnopeutta. Partikkelien sijoittuminen ensimmäiselle suodatuskerrokselle vaikuttaa suuresti koko suodatuksen tehokkuuteen. Kokoonpuristuvan kakun tapauksessa paineen ja virtauksen vaihtelut aiheuttavat korkeamman suodatusvastuksen, koska kakusta tulee tiivis. Jos taas suodatuskakku ei ole kokoonpuristuva, paineen ja suodatusvirtauksen vaihtelut eivät merkittävästi vaikuta suodatusvastukseen. Eli kakun tiiveyden ja suodatustilavuuden välillä on yhteys, joka riippuu seoksen partikkelijakaumasta sekä partikkeli-nesteen tasapainosta kakussa. On myös huomattu, että tyhjät aukot kakussa huonontavat suodatustehoa. (13)

Linkoamisen yhtenä periaatteena toimii Stokesin laki, joka on esitetty kaavassa 4. Kiintopartikkelien vapaa laskeutuminen tapahtuu Stokesin lain mukaan. Kaavan avulla lasketaan V_g eli vajoamismisnopeus. (13).

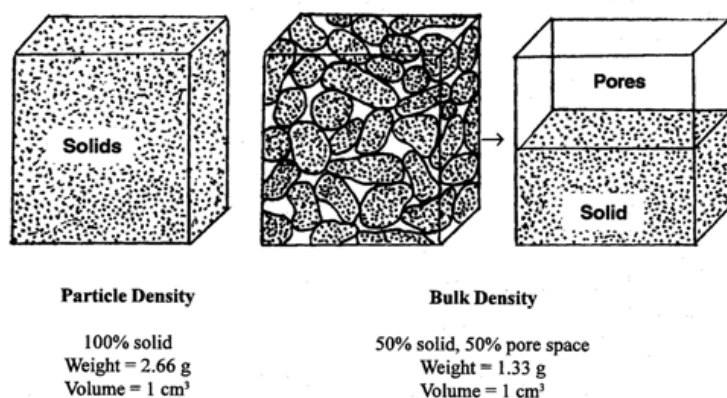
$$v = \frac{(\rho_S - \rho_F)d^2 g}{18\eta} \quad (4)$$

jossa v = vajoamisnopeus, m/s
 ρ_S = kiintoaineen tiheys, kg/m³
 ρ_F = nesteen tiheys, kg/m³
 g = kiihtyvyys, m/s²
 d = kappaleen halkaisija, m
 η = väliaineen viskositeetti, Pa s

Stokesin lain mukaan linoamisen erotuksen tehokkuus on suoraan verrannollinen partikkelien halkaisijan neliöön. Eli suuremmilla partikkeleilla saavutetaan parempi erotus. Myös suurempi tiheysero kiintoaineen ja erotettavan nesteen välillä parantaa erotusta. Erotuksella tarkoitetaan, joko kiintoainenesteesuhdetta tai kiintoaineen kosteuspitoisuutta. (13)

Paremmen suodatuserotuksen saavuttamiseksi kannattaakin liuosta laimentaa, jolloin myös viskositeetti pienenee. Silloin toki tilavuus kasvaa ja lisäksi täytyy ottaa huomioon kiintoaineen liukoisuus nesteeseen. Myös lämpötilan nosto pienentää viskositeettia. Lisäksi suodatusta voidaan parantaa säätämällä liuoksen pH:ta. Jos halutaan erotettu neste talteen ja kiintoaine on jätettä, voidaan käyttää myös suodatuksen apuaineita, jotka pienentävät virtausvastusta ja vähentävät tiiviin kakun muodostumista. Erotuksen tehokkuutta on vaikea ennustaa etukäteen, koska se riippuu paljon kakun kokoonpuristumisesta, joten se voidaan ennustaa vain noin 20 % tarkkuudella. (13)

Linkouksen tehokkuuteen ja erityisesti suodatuksen vaikuttaa myös suspensiossa olevien kiinteiden partikkelien bulkkitiheys eli pakkaantumistiheys. Bulkkitiheys kuvaa paljonko tietty määrä (massa) partikkeleita vie tilaa tilavuudessa. Eli bulkkitiheys riippuu siitä, miten kiinteät partikkelit ovat pakkautuneet ja paljonko niiden väliin jää tyhjää tilaa.



Kuva 6. Bulkkitiheyden ero verrattuna partikkelitiheyteen (14).

Kuva 6 havainnollistaa hyvin bulkkitiheyden eroa partikkelitiheyteen. Sama tilavuus pienempiä partikkeleita painaa enemmän kuin sama tilavuus suurempia partikkeleita, joiden välissä on enemmän tyhjää tilaa tai liuosta. Bulkkitiheyteen vaikuttaa partikkelien muoto, koko, koon jakauma sekä partikkelien väliset vuorovaikutukset. Esimerkiksi tasaiset pyöreät partikkelit pakkautuvat paljon pienempään tilaan kuin pitkät neulamaiset partikkelit. (13)

5 TYÖN SUORITUS

5.1 Työn rajaus ja tavoitteet

Tarkasteltava Timolol Maleate -lääkeaineen valmistusprosessi on jaettu yhdeksään eri vaiheeseen. Jokainen vaihe sisältää yhden kemiallista reaktion, jossa molekyyli muuttuu toiseksi. Vaiheet sisältävät useita eri yksikköprosesseja. Opinnäytetyön tarkoituksena oli selvittää, onko eri valmistuserien välillä vaihtelua läpimenoajoissa. Myös mahdollisten vaihteluiden syiden selvittäminen kuului työhön.

Tarkastelun tarkoituksena ei ollut selvittää tuotannon todellisia läpimenoaikoja. Tarkoituksena oli selvittää, paljonko valmistuskustannukset pienentyisivät prosessityötä kehitettäessä. Tällöin voitaisiin laskea paljonko prosessin automatisoinnista olisi hyötyä valmistuskustannusten pienentämiseen.

Työhön kuului valmiiden erien valmistuspöytäkirjojen tarkastelu. Lisäksi seurattiin tuotannossa työn suoritusta sekä haastateltiin tekijöitä ja heidän esimiehiään. Suunnittelu- sekä konsultointiapua työnsuoritukseen sekä tulosten käsittelyyn saatiin tuotantopäälliköltä, prosessikehityksen päälliköltä sekä tutkimuspäälliköltä. He myös määrittelivät työn rajauksen sekä antoivat vinkkejä, mitä asioita tulisi tarkastella. Työn lopussa pidettiin heidän kanssaan aivoriihi, jossa käytiin läpi tuotannossa tehdyt havainnot ja parannusehdotukset. Aivoriihessä mietittiin myös lisää tapoja parantaa prosessia.

5.2 Valmistuspöytäkirjojen läpikäynti

Työ aloitettiin valmistuspöytäkirjojen läpikäynnillä. Valmistuspöytäkirjoista tutkittiin valmistuserien läpimenoaikoja ja niiden vaihteluita. Koska tuotteen valmistusprosessi on pitkä, valittiin tarkasteluun kaksi viimeistä tuotantovaihetta sekä 5.-6.-vaihe, jota käsitellään nykyään tuotannossa yhtenä vaiheena. Kaksi viimeistä vaihetta otettiin mukaan tarkasteluun, koska niitä valmistettiin

tuotannossa opinnäytetyön tekemisen aikana. Näin valmistuspöytäkirjoista tehtyjä havaintoja pystyttiin heti tarkastelemaan tuotannossa ja haastattelemaan vaihteluista tekijöitä. 5.-6. -vaihe otettiin mukaan, koska sen valmistuksessa oli havaittu paljon vaihteluita sekä ajassa että laadussa.

Läpimenoaikoja tarkasteltiin vain prosessityön osalta. Työn ulkopuolelle rajattiin varasto, laadunvalvonta sekä valmistukseen liittyvät paperityöt. Näiden vaikutus läpimenoaikaan vaihtelee paljon eräkohtaisesti ja lisäksi tuotannon viikonloppuseisokit vaikuttavat näihin suuresti. Tarkastelun ulkopuolelle jätettiin myös tuotteen jälkikäsittely, eli kuivaus ja pakkaus, koska viikonloppuseisokit vaikuttavat myös näihin suuresti. Lisäksi ulkopuolelle jätettiin jäteliuosten käsittelyt, koska niiden käsittely tehdään varsinaisen prosessityön ohessa, joten työhön kulunut kokonaisaika vaihtelee suuresti. Osa jäteliuoksista varastoidaan erien välissä muovikontteihin ja käsitellään kerralla vasta kampanjan päätyttyä. Myös alkuvalmistelut, kuten esimerkiksi linjojen huuhtelut jätettiin pois, koska ne tehdään yleensä vain kampanjan ensimmäisessä erässä. Tarkastelun ulkopuolelle jätettiin myös erät, joissa oli joku valmistusaikaan suuresti vaikuttava poikkeama, kuten laiterikko, jotta yksittäiset erät eivät vääristä keskimääräisiä läpimenoaikoja. Laiterikkojen tuomaa vaihtelua ei otettu mukaan tarkasteluun, koska läpimenoaikojen tarkastelun tarkoituksena oli selvittää, paljonko läpimenoaikoja pystytään lyhentämään prosessityötä parantamalla. Toisin sanoen, jos työtavat ja -menetelmät saadaan vakioitua ja prosessitekniset asiat korjattua, niin normaali häiriötön työprosessi saadaan lyhenemään. Tällä tavalla voidaan laskea, paljonko valmistuskustannukset pienentyisivät, jolloin voidaan selvittää paljonko prosessin automatisoinnista olisi hyötyä valmistuskustannusten pienentämiseen.

Tarkastelu suoritettiin manuaalisesti syöttämällä toteutuneita tuotantoaikoja valmistuspöytäkirjoista Excel-taulukoihin. Erien valmistus jaettiin eri yksikköprosesseihin mm. panostus, lämmitys, jäähdytys, lisäykset, uutot ja linkous. Eri yksikköprosesseille laskettiin läpimenoaika. Lisäksi laskettiin koko erän valmistamiseen kulunut kokonaisläpimenoaika. Tarkasteluun otettiin mukaan yhden vuoden valmistuserät. Näin tarkasteltavat erät edustivat eri

vuodenaikoja ja vuodenajan vaihtelut mm. lämpötiloissa (jäähdytys ja lämmitys) saatiin poissuljettua. Eriä verrattiin keskenään ja niistä laskettiin erän valmistukseen kulunut keskiarvo-, maksimi- ja minimiaika sekä otoskeskihajonta. Lisäksi laskettiin paljonko maksimiläpimenoaika oli prosentuaalisesti suurempi verrattuna keskimääräiseen läpimenoaikaan.

Erien välillä havaittiin paljon vaihtelua sekä yksikköprosessien välillä että kokonaisläpimenoajoissa. Vain kahteen poikkeavaan aikaan löytyi syy suoraan havaintoilmoituskaavakkeista, joihin merkitään poikkeamat tuotteen käsittelyssä (liite 3). Selittämättömiin vaihteluiden syihin pyrittiin löytämään selityksiä haastatteluilla sekä työn suoritusta havainnoimalla.

5.3 Valmistuksen seuraaminen tehtaalla sekä haastattelut

Tuotannossa seurattiin valmistusprosessin 8. ja 9.-vaiheen valmistusta. Työn suoritusta seurattaessa kirjattiin ylös havaintoja. Samalla myös haastateltiin tekijöitä ja kirjattiin ylös heidän mielipiteitä ja huomioita. Valmistusta oltiin seuraamassa jokaisessa neljässä eri vuorossa ja pyrittiin haastattelemaan mahdollisimman monia eri henkilöä. Näin pyrittiin minimoimaan vuorojen sekä henkilöiden väliset erot. Lisäksi haastateltiin erikseen työnjohtajia.

Havainnointeja tehtiin prosessityön tekemisestä, mutta myös muita työhön vaikuttavia asioita tarkasteltiin. Näitä ovat asennukset, korjaukset, kunnossapito, varasto, seuraavalle vuorolle eteen tekeminen, tarkastuslista, ohjeistukset sekä vuorojen ja niiden kapasiteetin suunnittelu.

Prosessiin liittyvät havainnot ja parannusehdotuksen käytiin läpi aivoriihessä tutkimus-, prosessikehitys- ja tuotantopäällikön kanssa. Prosessityön tekemiseen liittyvät kommentit käytiin läpi tuotantopäällikön kanssa.

5.4 Työohjeiden läpikäynti

Tuotannossa seurattavien vaiheiden lisäksi käytiin tekijän kanssa läpi myös muiden vaiheiden valmistuspöytäkirjat. Tarkastelussa kiinnitettiin huomiota prosessin parantamiseen, mutta ennen kaikkea sen tarkoituksena oli korjata valmistusohjeiden virheitä tai epäselvyyksiä. Korjaukset ja muutosehdotukset käytiin läpi aivoriihessä tuotanto- ja tutkimuspäällikön kanssa.

5.5 Aivoriihi

Aivoriihessä käytiin läpi kaikki työntekijöiden ehdottamat parannukset prosessiin sekä valmistuspöytäkirjojen korjaukset. Aivoriihessä tuli myös uusia ajatuksia prosessin nopeuttamiseksi.

Ehdotuksia arvioitiin kemialliselta, työturvallisuuden, laadun ja rekisteröinnin kannalta. Arvioinnin apuna käytettiin vanhoja tutkimusraportteja, joissa on käsitelty tuotantoprosessiin liittyviä asioita ja ongelmia. Selkeät ohjekorjaukset, jotka eivät vaikuta laatuun eikä saantoon, hyväksyttiin suoraan. Osaan parannusehdotuksia varten piti vielä tutkia lisää valmistuspöytäkirjoja sekä suorittaa laboratoriokokeita. Parannusehdotuksista laskettiin myös kustannuslaskelmia, jotta voitiin varmistaa kannattaako muutokset toteuttaa.

6 TULOKSET JA HAVAINNOIT LÄPIMENOAJOISTA

Erien välillä esiintyi paljon vaihtelua, sekä yksikköprosessien välillä että kokonaisläpimenoajoissa. Tämän työvaiheen suurin hyöty oli hajonnan osoittaminen ja sen selvittäminen, missä yksikköprosesseissa esiintyy eniten hajontaa. Vaihtelun suuruuden määrittämisen avulla voidaan laskea, paljonko läpimenoaikoja pystyttäisiin lyhentämään pelkästään prosessityötä ja siihen liittyviä teknisiä asioita parantamalla. Näin myös valmistuskustannuksia saataisiin pienennettyä.

Jatkossa automaatio helpottaa läpimenoaikojen selvittämistä suuresti, koska sen avulla saadaan kerättyä dataa eri yksikköprosessien kestoista automaattisesti, joten manuaalinen aikojen siirto Exceliin jää pois.

Lisäksi tuotannossa on otettu käyttöön läpimenoaikojen seurantakaavake. Siihen on eritelty tuotteen valmistus yksikköprosesseittain. Työntekijät täyttävät kaavaketta vuorokohteisesti. Valmistuksen etenemistä ja läpimenoaikojen toteutumista tarkastellaan joka aamu tuotantopäällikön ja tuotantoinsinöörin toimesta. Näin ongelmat ja läpimenoaikoihin vaikuttavat asiat saadaan nopeasti käsiteltyä ja ajantasaisesti selvitettyä. Kaavakkeeseen on varattu myös tilaa havaintojen ja poikkeaminen kirjoittamiseen. Työntekijät voisivatkin jatkossa kirjoittaa kaavakkeeseen myös parannusehdotuksia ja ohjeiden virhekorjauksia. Kaavake on hyvä esimerkki Lean-periaatteen mukaisesta toiminnan jatkuvasta parantamisesta.

6.1 Läpimenoaikojen tarkastelu

Valmistuspöytäkirjoista laskettiin eri yksikköprosessien läpimenoajat sekä erän valmistukseen kulunut kokonaisläpimenoaika. Ajoista laskettiin työvaiheiden keskiarvo-, maksimi- ja minimilämpimenoajat sekä otoskeskihajonta (standard deviation). Lisäksi laskettiin paljonko maksimilämpimenoaika oli prosentuaalisesti suurempi verrattuna keskimääräiseen läpimenoaikaan.

Taulukko 1: 5.-6. vaiheen läpimenoajat

5.-6.-vaihe	Keskiarvo	Maksimi	Minimi	s	%
4.vaiheen panostus	01 h 46 min	03 h 00 min	01 h 20 min	0.002	69
Lämmitysaika	00 h 32 min	00 h 50 min	00 h 20 min	0.002	55
Jäähdytysaika	03 h 56 min	06 h 00 min	02 h 35 min	0.061	52
Linkousaika	03 h 36 min	08 h 15 min	01 h 35 min	0.088	128
Panostusaika	02 h 57 min	11 h 15 min	00 h 50 min	0.074	280
pH:n säätö	00 h 30 min	01 h 15 min	00 h 15 min	0.000	145
Uuttoaika	02 h 45 min	03 h 45 min	01 h 45 min	0.005	36
Tuotteen pesu	01 h 15 min	01 h 45 min	00 h 45 min	0.007	39
Tilausaika	04 h 18 min	06 h 25 min	01 h 25 min	0.108	49
5.vaiheen panostus	00 h 20 min	00 h 35 min	00 h 00 min	0.007	70
Reaktioaika	01 h 13 min	02 h 45 min	00 h 35 min	0.010	125
Jäähdytysaika	01 h 26 min	01 h 50 min	00 h 00 min	0.007	28
Sekoitus aika	1 d 11 h 42 min	1 d 12 h 00 min	1 d 11 h 10 min	0.005	1
Linkousaika	06 h 31 min	07 h 40 min	04 h 10 min	0.032	18
Kokonaisaika	2 d 07 h 50 min	2 d 12 h 50 min	2 d 05 h 20 min	0.128	9

Taulukossa 1 on kuvattu 5.-6.-vaiheen läpimenoajat. Taulukosta nähdään, että suurinta hajontaa (oranssilla värillä) esiintyi jäähdytyksessä, linkouksessa, panostuksessa, pH:n säädössä sekä tislauksessa. Koko taulukko on luettavissa liitteestä 1.

Taulukko 2: 8.-vaiheen läpimenoajat

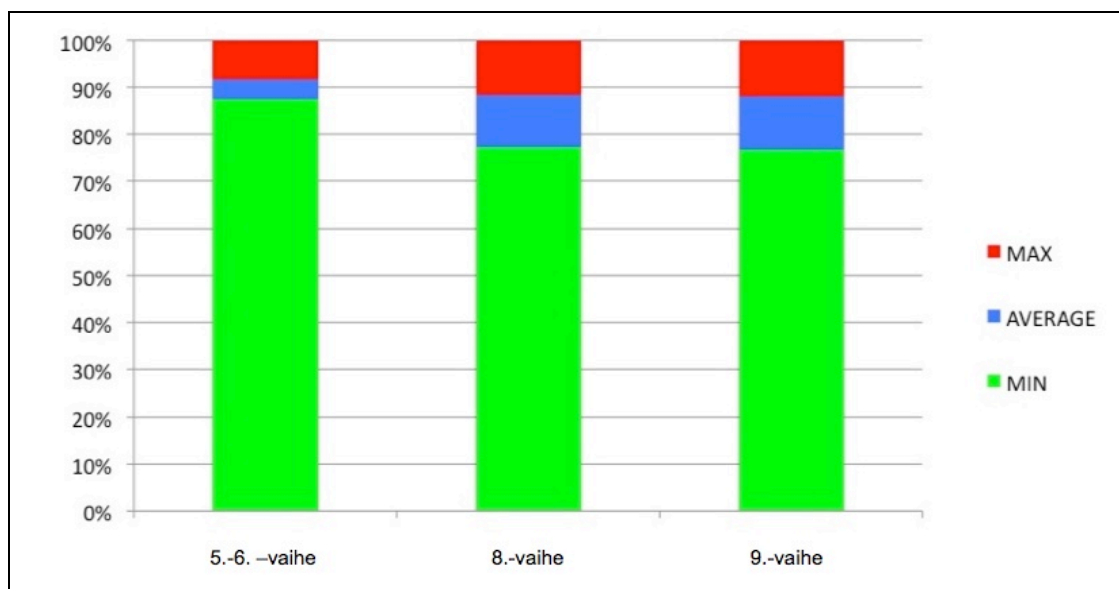
8.vaihe	Keskiarvo	Maksimi	Minimi	s	%
Panostusaika	00 h 59 min	02 h 15 min	00 h 20 min	0.03	129
Lämmitysaika	01 h 47 min	03 h 10 min	01 h 00 min	0.03	77
Jäähdytysaika	00 h 43 min	01 h 20 min	00 h 20 min	0.01	86
Sekoitus aika	20 min	20 min	20 min	0.00	0
Väliaika	01 h 33 min	01 h 33 min	02 h 05 min	0.01	34
Panostusaika	02 h 09 min	02 h 50 min	01 h 00 min	0.02	31
Kiteytysaika	00 h 36 min	00 h 40 min	00 h 30 min	0.00	10
Panostusaika	00 h 31 min	00 h 55 min	00 h 10 min	0.01	77
Jäähdytysaika	06 h 50 min	08 h 00 min	05 h 45 min	0.03	17
Linkousaika	01 h 38 min	01 h 55 min	01 h 25 min	0.01	17
Kokonaisaika	1 d 03 h 36 min	1 d 07 h 15 min	1 d 00 h 10 min	0.10	13

Taulukossa 2 on kuvattu 8.-vaiheen läpimenoajat. Siitä nähdään, että eniten hajontaa tai eroa oli panostuksessa, lämmityksessä ja jäähdytyksessä. Koko taulukko on luettavissa liitteestä 2.

Taulukko 3: 9.-vaiheen läpimenoajat

9. vaihe	Keskiarvo	Maksimi	Minimi	s	%
Panostusaika	01 h 01 min	01 h 50 min	00 h 35 min	0.02	80
Lämmitys- ja sekoitusaika	00 h 46 min	01 h 10 min	00 h 20 min	0.01	50
Suodastus ja väliaika	00 h 46 min	01 h 15 min	00 h 25 min	0.01	61
Panostusaika	01 h 03 min	01 h 20 min	00 h 45 min	0.01	25
Lämmitysaika	00 h 12 min	00 h 20 min	00 h 10 min	0.00	64
Jäähdytysaika	06 h 17 min	08 h 50 min	05 h 05 min	0.05	40
Sekoitusaika	01 h 36 min	02 h 00 min	01 h 00 min	0.02	25
Linkousaika	05 h 03 min	06 h 40 min	03 h 50 min	0.04	32
Kokonaisaika	18 h 49 min	21 h 20 min	16 h 25 min	0.07	13

Taulukossa 3 on kuvattu 9.-vaiheen läpimenoajat. Siitä nähdään, että eniten vaihtelua tai eroa oli panostuksessa, lämmityksessä ja jäähdytyksessä. Koko taulukko on luettavissa liitteestä 3.



Kuvio 1: Vaiheiden kokonaisläpimenoaikojen vaihtelu minimi-, keskiarvo- ja maksimiaikojen mukaan.

Kuviossa 1 on kuvattu jokaisen tarkasteltavan vaiheen kokonaisläpimenoajat. Mukana on minimi-, maksimi ja keskiarvoläpimenoaika. Pylväistä nähdään, että läpimenoaikojen tasaantuminen pelkästään keskimääräiseen läpimenoaikaan toisi noin 10 % säästöt tuotantoaikaan.

Läpimenoaikojen vaihteluihin ja eroihin pyrittiin löytämään syitä haastattelemalla tekijöitä. Syitä on tarkasteltu seuraavissa kappaleissa.

7 SYITÄ LÄPIMENOAIKOJEN VAIHTELUIHIN

Valmistusta seurattaessa ja haastatteluissa löytyi useita syitä, miksi läpimenoajat vaihtelevat suuresti. Läpimenoaikoja pidensi työntekoon liittyvät asiat, kuten huono työn organisointi, epäselvyydet työohjeissa, tavaroiden haku sekä tekniset ongelmat. Lisäksi läpimenoaikoja pidensi monet prosessiin liittyvät kemialliset ja fysikaaliset tekijät.

Töiden organisointiin liittyviä asioita, jotka pidensivät läpimenoaikoja, löytyi useita. Nämä asiat eivät yleensä vaikuta laatuun, joten niitä ei merkitä mihinkään. Näin myös niiden vaikutus läpimenoaikoihin voi jäädä huomaamatta. Esimerkiksi, jos prosessimies on vastuussa useasta valmistusprosessista samaan aikaan, voivat toisen prosessin käsittelyajat pidentyä. Tuotteessa voi olla pitkä sekoitusaika, jonka aikana voidaan käsitellä toista tuotetta. Kun vuoro vaihtuu, tieto sekoittuvasta tuotteesta ei välttämättä siirry seuraavalle tekijälle.

Työtä havainnoimalla huomattiin, että tavaroiden etsimiseen, siirtämiseen tai tarvittavien välineiden asentamiseen kului myös ylimääräistä aikaa. Työn ohessa etsittiin esimerkiksi imukärsää, tynnyrinavainta ja typpisuodattimia. Käytäviltä ja moduuleista piti siirtää pumppukärryillä kontteja pois tieltä. Myös sähköllä toimivat pumppukärryt piti siirtää, koska niistä oli akku loppunut ja ne olivat jääneet joltain toiselta keskelle käytävää. Osassa metallikonteissa on myös väärän kokoiset liittimet, mikä vaikeuttaa letkujen liittämistä niihin.

Prosessin sujuvuuteen vaikuttavat myös monet kemialliset ja fysikaaliset tekijät. Nämä vaikuttavat tuotteiden lämmönsiirtoon, sekoitukseen ja linkoukseen. Näiden vaikutuksia ja teoriaa on käsitelty seuraavissa kappaleissa, yhdessä havaintojen ja tekijöiden lausuntojen kanssa.

7.1 Vaihtelu panostusajoissa

Panostusaikojen vaihteluihin selvisi haastattelujen avulla monia syitä. Reaktoreille ja niiden oheislaitteille on olemassa tarkistuslista, jossa kuitataan,

että asennukset ovat valmiit ja laitteistot ovat puhtaat. Tekijät mainitsivat, että usein etukäteistöitä ei ole tarkastuslistasta huolimatta kuitenkaan tehty. Tällöin laitteisto on joko puutteellinen, tai lisäyspullot ja siirtoastiat ovat likaisia. Myös reaktorien vakuumilinjojen kanssa on usein ongelmia ja ionivaihdetun veden sanitointia joudutaan odottamaan. Tällöin työn tekeminen hidastuu, koska valmistelevia töitä joutuu odottamaan tai hoitamaan varsinaisen prosessin ohessa.

Myös kampanjan ensimmäisen erän valmistukseen kuluu yleensä enemmän aikaa kuin sitä seuraavien, koska niissä laitteisto on jo valmiina. Lisäksi esimerkiksi valmistusprosessin viimeisen vaiheen eli lopputuotteen tekoa varten tulee kaikki linjat huuhdella etukäteen, jotta asiakkaalle lähtevä lopputuote on puhdasta. Tämä vie myös aikaa. Tekijät mainitsivatkin, että olisi kannattavaa, jos samaa tuotetta tai lopputuotteita tehtäisiin kerralla aina useampi erä, koska linjat ja laitteisto ovat valmiina ja niitä ei tarvitse erikseen huuhdella. Tämä olisi Lean-ajattelun mukaista. Tosin tuotetta ei kannata tehdä turhaan varastoon. Liitteiden 1-3 taulukoissa on merkitty kampanjan ensimmäiset erät vaaleanharmaalla taustalla. Niiden panostusajat tukevat edellisiä väitteitä, koska taulukoissa suurimmat panostusajan ylitykset tapahtuivat juuri kampanjan ensimmäisessä erässä.

Panostusaikojen vaihteluihin vaikuttavat myös viikonloppuseisokit. Viikonloppuseisokin jälkeen useampi tuote aloitetaan samaan aikaan, joten työnjohtaja ei aina ehdi jokaisen luo tarpeeksi nopeasti kuittaamaan esimerkiksi punnitustarkistuksia. Lisäksi liuottimien ja raaka-aineiden analysointi voi myös hidastaa panostusta. Esimerkiksi prosessissa uudelleenkäytettäviä liuottimia ei ole aina analysoitu laadunvalvonnassa ajoissa, joten analyysituloksia voidaan joutua odottamaan.

7.2 Vaihtelu lämmitys- ja jäähdytysajoissa

Lääkeaineiden valmistusprosessissa lämmityksen pääasiallinen tehtävä on kemiallisten reaktioiden nopeuttaminen. Toki myös reaktioseoksia konsentroitaessa tislaamalla tarvitaan lämmitystä. Lämmitys auttaa myös

lähtöaineiden liukenemisessa. Timololimaleaatin valmistuksen eri vaiheiden kemialliset reaktioajat ovat vakioituneet, eikä reaktioiden etenemistä seurata prosessikontrollianalyseilla. Näin siis reaktioaika on vakio ja lämmitysajoissa esiintyvät vaihtelut aiheutuvat tietyn reaktiolämpötilan saavuttamiseen kuluneesta ajasta ja sen vaihtelusta.

Haastatteluissa selvisi, että lämmityksen ja jäähdytyksen eroihin suurin syy on hyödykkeissä. Reaktorin vaipan lämmittämiseen ja jäähdyttämiseen käytetään kolmea hyödykettä; höyryä, kylmää vesijohtovettä ja vesi-glykoliseosta. Kiertoja ohjataan manuaalisesti päälle-pois –periaatteella, kunnes haluttu lämpötila on saavutettu. Myös hyödykkeestä toiseen vaihtaminen tapahtuu manuaalisesti. Esimerkiksi reaktorin lämmityksen jälkeen kytketään höyry pois päältä ja jäähdytetään ensin reaktorin vaippaa vedellä. Kun on saavutettu noin 40 °C lämpötila, reaktorin vaippa tyhjenetään vedestä ja jatketaan jäähdytystä glykolilla. Jäähdytyksen aikana ollaan tekemässä muita töitä ja näin hyödykkeen vaihtaminen ei tapahdu heti, kun se olisi lämpötilan puolesta mahdollista. Toisin sanoen jäähdytyksen etenemistä käydään vain välillä katsomassa. Hyödykkeiden käytön manuaalisuus on suurin syy, miksi lämmitys- ja jäähdytysajoissa esiintyy vaihtelua. Lisäksi hyödykkeiden käytössä on useasti ongelmia, esimerkiksi glykolikone on rikki tai kierto menee talvella jähän

Yhtälöstä 1 voidaan päätellä, että hyödykkeiden lämpötiloilla sekä lämmitettävän reaktioseoksen alkulämpötilalla on suoraan vaikutusta lämmönsiirron tehokkuuteen ja -aikaan. Näillä tekijöillä on vaikutusta, kun verrataan läpimenoaikoja talvella ja kesällä. Talvella höyryn lämpötila ei ole aina niin korkea, kuin kesällä. Yhtälön 1 mukaan, alhaisempi hyödykkeen eli höyryn lämpötila kasvattaa kokonaislämmitysaikaa. Kesällä taas veden (ja glykolin) lämpötila on korkeampi, joten jäähdytys on hitaampaa. Talvella, jos liuottimia ei ole tuoda ajoissa sisälle, voi lämmitysaika kasvaa, koska kylmien liuottimien lämmittämiseen kuluu enemmän aikaa. Läpimenoaikojen seurantataulukot eivät tosin tukeneet edellisiä väitteitä. Talvi- ja kesäaikojen lämmitysajoissa ei näkynyt suurta eroa. Tästä voidaan päätellä, että vuodenaajoista johtuva

lämmönsiirtymiseen tarvittava ylimääräinen aika on suhteellisen pieni verrattuna muihin lämmitys- ja jäähdytysaikoihin vaikuttaviin tekijöihin.

Hyödykkeiden manuaalisuus aiheuttaa myös paljon vaihteluita tekijöiden välille. Kokemattomammat tekijät lämmittävät hitaammin, koska he eivät osaa vielä arvioida lämmityksen tehokkuutta eivätkä tuoteseoksen käyttäytymistä esimerkiksi kuohumista. Välillä voidaan myös laittaa toisen tuotteen lämmitys hitaasti päälle ja käydä samalla valmistamassa toista tuotetta. Näin lämmitysaika voi kasvaa. Myös eri reaktoreissa lämmitys on eritehoista.

Automaation myötä hyödykkeet on tarkoitus vaihtaa öljyyn, jonka lämpötilaa voidaan säätää automaattisesti. Öljyn lämpötila ei ole myöskään riippuvainen eri vuodenajoista. Sen avulla jäähdytys- ja lämmitysajat saataisiinkin vakioitua.

7.3 Lämmönsiirtoon vaikuttavat tekijät

Vaikka reaktorin sekoituksella pyritään luomaan tasainen lämpötila joka kohtaan reaktoria, on tämä käytännössä mahdotonta. Aineen viskositeetilla ja sekoitusnopeudella on suuri vaikutus reaktioiden etenemiseen sekä aineiden koostumukseen, jos tuoteseoksen lämpötila ei ole tasainen. Lääkeaineen valmistuksessa reaktorin lämpötila-anturit sijaitsivat reaktorin keskellä ja pohjalla. Jos tuotteen sekoitus ei ole tarpeeksi tehokasta voi reaktorin seinämällä olla sallittua korkeampi lämpötila, joka voi aiheuttaa haitallisia sivureaktioita ja näin tuotteen hajoamista tai epäpuhtauksien muodostumista. Reaktiosuspensio voi myös painua reaktorin pohjalle, jos sekoitus ei ole tarpeeksi tehokasta. Suspensio voi myös kertyä lämpömittarin ympärille ja eristää sen. Molemmissa tapauksissa reaktioseoksen lämpötila voi nousta liian korkeaksi, koska seurattava lämpötila-anturi ei näytä oikein.

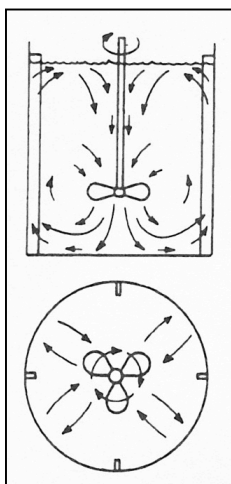
Yhtälön 1 mukaan, lämmönsiirron pinta-ala ja lämmitettävän aineen massa vaikuttaa suoraan lämmönsiirrontehokkuuteen ja -aikaan. Edellisen mukaan lämmönsiirtyminen on tehokkaampaa reaktioseoksen tilavuuden ollessa reaktorissa pienempi, koska silloin lämmönsiirron pinta-ala on suurempi. Tarkasteltavien erien panoskoko oli sama, joten lämmönsiirronpinta-ala ei

vaikuta lämmitys- ja jäähdytysaikoihin. Jos eräkokoa tai liuotintilavuuksia muutetaan jatkossa, vaikuttaa se automaattisesti myös lämmitys- ja jäähdytysaikojen kestoon. Tämä täytyy ottaa huomioon, jos eri kokoisten erien aikoja verrataan keskenään.

Lämmönsiirtymisen nopeus vaikuttaa myös tuotteiden kiteytymiseen ja kidemuotoon sekä kidekokoon. Hitaalla jäähdytyksellä saadaan aikaan suurempia partikkeleita, kun taas nopea jäähdytys muodostaa pienien kiteiden ryppäitä (13). Näin vaihtelu kiteytymisen jäähdytysajoissa voi muodostaa vaihtelua myös kiteytyvän tuotteen rakenteeseen, mikä vaikuttaa esimerkiksi linkouksen suodatustehokkuuteen. Suurempi partikkelikoko nesteessä parantaa linkouksen tehokkuutta, joten ohjeessa määrätyn, suuremman, kierrosnopeuden käyttäminen on ollut mahdollista. Näin tavoiteltu kiintoaineen kosteusprosentti ollaan saavutettu nopeammin, joten linkousaika on myös lyhyempi. Kuitenkin ainoastaan 8.-vaiheen jäähdytyksen ja linkouksen välillä voitiin havaita pientä korrelaatiota nopean jäähdytyksen (suuremmat partikkelit) sekä nopeamman linkouksen välillä.

7.4 Sekoituksen ja viskositeetin vaikutus lämmönsiirtoon

Lääkeaineen valmistuksessa käytetään kolmilapaista potkurisekoittajaa. Kuvasta 7 nähdään, että potkuri muodostaa aksiaalista virtausta sekoittimen akselin suuntaisesti. Tämän kaltaisella sekoituksella vältetään hyvin kuolleiden kohtien muodostuminen reaktorissa. (9) Reaktorissa on kuvasta poiketen vain yksi virtauksen estäjä, jonka päässä on lämpötila-anturi.



Kuva 7. Potkurisekoittajan muodostama aksiaalinen virtaus (9).

Virtaus ei ole yhtä voimakasta reaktorin joka kohdassa. Aksiaalisen virtauksen takia kiintoaine ei sekoitu yhtä hyvin reaktorin pohjalla. Näin suuremmat partikkelit pakkaantuvat pohjaventtiiliin ympärille. (13). Myös tekijät kertoivat, että sekoitettaessa kiintoainetta nesteessä, kiintoaine muodostaa välillä kerrostuman reaktorin pohjalle.

Lääkeainetta valmistettaessa käytettiin samanlaista sekoitusta ja samanlaista reaktoria huolimatta siitä, mitä reaktorissa sekoitettiin. Optimaalinen sekoitustehokkuus ja mahdollisimman pieni energian tarve saadaan aikaiseksi, jos erilaisille seoksille käytetään erikokoista ja erilaista sekoittajaa. Esimerkiksi seoksen viskositeetti tai partikkelikoostumus vaikuttaa suuresti sekoitustehokkuuteen. (12) Käytännössä erilaisten sekoittimien käyttö olisi kuitenkin hankalaa, koska reaktoreita ei ole tarkoitettu vain yhdelle tietylle tuotteelle ja tuoteseoksien koostumus ja viskositeetti vaihtelevat prosessin eri vaiheissa.

7.5 Vaihtelut linkousajoissa

Lääkeainesuspension linkouksessa käytettiin pystyakselin ympäri pyörivää avattavaa pussilinkoa. Linko toimii suodatusperiaatteella eli neste painuu huokoisen pussin läpi ja kiintoaines jää pussiin.

Valmistusaikoja analysoidessa ja haastatteluissa havaittiin, että linkouksessa oli paljon ongelmia. Usein linkoaminen joudutaan suorittamaan kahdessa tai kolmessa osassa, koska koko tuoteseos ei mahdu kerralla linkoon. Monessa osassa linkoaminen voi aiheuttaa monenlaisia ongelmia. Lingottavien erien partikkelien koostumus on erilainen tai erissä on eri määrä kiintoainetta suhteessa nesteeseen.

Lingottavan erän kiintoaineen partikkelikoko voi vaihdella, koska reaktorin pohjalla on todennäköisesti suurempia partikkeleja johtuen sekoituksesta ja sedimentaatiosta eli kerrostumisesta (13). Tällöin ensimmäisessä linkouserässä on suurempia partikkeleita ja seuraavassa pienempiä. Koska erät ovat erilaisia, eivät linkousparametrit enää välttämättä täsmää. Esimerkiksi kierroslukua joudutaan pienentämään ja vastaavasti linkousaika kasvaa, jotta saavutetaan sama kosteuspitoisuus. Valmistuspöytäkirjojen merkinnät tukivat tätä väitettä. Niistä selvisi, että ensimmäinen linkous on voitu suorittaa ohjeessa määrätyillä parametreilla. Toisessa linkouserässä on kuitenkin useasti jouduttu pienentämään kierrosnopeuksia. Eli Stokesin lain mukaan, suuremmilla partikkelikokojakaumalla on saatu aikaan parempi kiintoaineen erotuksen tehokkuus, joten suuremman kierrosnopeuden käyttö on ollut mahdollista.

Reaktorissa partikkelikoon tasaista jakaantumista voidaan auttaa voimakkaalla sekoituksella. Haastatteluissa selvitettiin, että tuotetta siirrettäessä linkoon sekoitus on päällä, joten tämä auttaa partikkelien tasaisempaa jakaantumista. Tosin sekoitusnopeutta voisi vielä nostaa jakaantumisen parantamiseksi.

8 VALMISTUSPÖYTÄKIRJOJEN TARKASTELU JA PARANNUSEHDOTUKSET

8.1 Työohjeiden läpikäynti tekijän kanssa

Työntekijät kertoivat, että työohjeet ja käytäntö eivät aina kohtaa. Ohjeissa on kuvattu työn tekeminen, mutta osa oheistoimintaan liittyvistä asioista puuttuu. Esimerkiksi tuotteen siirron ohjeistus puuttuu usein. Lisäksi ohjeissa voi olla epä johdonmukaisuuksia esimerkiksi käsittelyajoissa tai -lämpötiloissa.

Valmistuspöytäkirjoista löytyi muutamia virheitä tai epä johdonmukaisuuksia esimerkiksi aikoihin ja tilavuuksiin liittyen. Prosessin nopeuttamiseksi tai helpottamiseksi löytyi useita parannusehdotuksia. Lisäksi löytyi paljon ongelmia esimerkiksi kiteytymiseen liittyen. Virheet, ongelmat ja parannusehdotukset käytiin kaikki läpi aivoriihessä. Kaikki aivoriihen käsittelemät asiat on esitelty liitteissä 4-10. Ohjeiden muutokset korjattiin suoraan, jos muutoksilla ei ollut vaikutusta tuotteen laatuun tai saantoon.

8.2 Aivoriihen kehitysideat

Aivoriihessä käytiin läpi haastatteluissa tulleita havaintoja sekä työohjeista löytyneet virheet, ongelmat ja parannusehdotukset. Lisäksi mietittiin uusia asioita, joilla voisi parantaa prosesseja, jotta ne sujuisivat nopeammin ja helpommin. Aivoriihen käsittelemät asiat on listattu liitteissä 4-10.

Työohjeisiin löytyi muutamia korjauksia, jotka hyväksyttiin suoraan, koska niiden ei todettu vaikuttavan tuotteen laatuun. Esimerkiksi pH:n säädön ylärajaa nostettiin vastaamaan käytäntöä ja linkouksen pesuliuoksen lämpötilaa nostettiin myös vastaamaan todellisuutta. Valmistusprosessin 7.-vaiheessa tislaukseen käytettävä aika, tislausnopeus ja tislatus liuottimen määrä eivät

täsmänneet, joten selvitettiin kumpi on määräävä, tislausnopeus vai tislatusliuottimen määrä.

Prosessin nopeuttamiseksi tai helpottamiseksi löydettiin useita tekijöitä. Prosessia nopeuttavia asioita olivat mm. lisäysaikoihin, lämpötiloihin, jäteliuosten käsittelyyn, uuttoihin ja tuotteen pesuihin sekä kiteytymisaikoihin liittyvät muutokset. Osaa parannusehdotuksista ei voitu toteuttaa, koska ne olisivat heikentäneet tuotteen laatua tai pienentäneet saantoa. Osaa asioista tutkitaan tulevaisuudessa valmistuskampanjoissa ottamalla niistä tutkimusnäytteitä. Valitettavasti suurinta osaa parannusehdotuksista ei voitu toteuttaa, koska ne olisivat vaatineet muutoksia tuotteen rekisteröintiin.

Tuotteen uuttamista vedestä liuottimeen tai tuoteluoksen pesua aktiivisella uutolla pohdittiin paljon. Uuttoliuottimista otettiin näytteitä ja tutkittiin paljonko tuotetta uuttuu niihin. Näille laskettiin myös kustannuslaskelmia. Laskelmissa määritettiin paljonko on uuttamiseen käytetyn ajan ja liuottimen hinta on verrattuna sen avulla talteen saatavan tuotteen hintaan (saantoon). Lisäksi mietittiin myös liuottimien kierrätystä.

Tarkastelussa huomattiin, että kiteytyksissä oli eniten ongelmia. Kiteytyksissä muodostuu vaikeasti käsiteltävä vaahto tai kova kranssi nestepinnan yläpuolelle. Ensimmäiseen ongelmaan mietittiin parannusehdotukseksi sekoitusnopeuden pienentämistä ja toiseen kaavintaa ja välipesua. Näitä molempia ratkaisuja testataan seuraavissa valmistuskampanjoissa. Monessa vaiheessa oli ongelmia kiteiden muodostumisessa ja niiden rakenteen epätasaisuudessa. Näihin ratkaisuksi ehdotettiin ympin lisäämistä tai ympin määrän nostamista.

Kahdessa vaiheessa oli kova, vaikeasti käsiteltävä ja hitaasti liukeneva lähtöaine, joka tulisi liuottaa ensin reaktorissa, tyhjentää muovikonttiin ja panostaa vain osa liuksesta reaktioon. Panostamisen nopeuttamiseksi ja helpottamiseksi ehdotettiin ratkaisuksi seuraavaa: valmistetaan vain tarvittava määrä lähtöaineliuosta suoraan reaktorissa. Näin konttiin tyhjennys ja panostusvaihe jäävät pois. Lisäksi nostamalla aineen liuotuslämpötilaa kiinteä

lähtöaine liukenee nopeammin (9). Lähtöaine on pakattu noin 20 kg:n kokoisiin säkkeihin, joissa kiteinen lähtöaine on pakkautunut kiinteäksi kimpaleeksi. Jatkossa lähtöainetta voisi jauhaa pienemmäksi esimerkiksi iskumurskaimella. Tällöin liuotettava partikkelikoko pienenee, joten myös liukenemisnopeus paranee (9).

9 PROSESSIEN OPTIMOINTI TUTKIMUS- JA KEHITYSVAIHEESSA

Opinnäytetyön aikana huomattiin, kuinka tärkeää laboratoriohenkilökunnan on tuntea tarkasti tehtaan työvaiheet. Tästä olisi suuri hyöty, kun synteesejä suunnitellaan ja kehitetään.

Tällä hetkellä laborantit eivät tutustu lainkaan tuotannon työhön ja monet kemistitkin vain pintapuolisesti. He käyvät lähinnä katsomassa erillisiä yksikköprosesseja tai haasteellisiksi koettuja työvaiheita. Olisi erittäin tärkeää ja tehokasta tutustua jokaiseen työvaiheeseen ja seurata työn tekemistä tiiviisti koko prosessin ajan. Olisikin hyvä, jos tämä kuuluisi jokaisen kemistin ja laborantin perehdytykseen.

Monet työvaiheet kestävät tuotannossa paljon kauemmin kuin laboratoriossa, tai ne ovat paljon monimutkaisempia. Hyviä esimerkkejä näistä ovat uutot, suodatukset ja lisäykset. Lämmönsiirron tehokkuus vaihtelee myös paljon laboratorion ja tuotannon välillä. Eksotermisissä reaktioissa jäähdytyksen tehokkuus on laboratorion reaktoreissa yleensä paljon tehokkaampaa kuin tuotannossa. Tämä vaikuttaa myös työturvallisuuteen. Asia on kuitenkin huomioitu hyvin mittaamalla reaktiolämpöjä kalorimetrillä. Tosin huonompi lämmönsiirron tehokkuus tuotannossa pidentää lämmitys- ja jäähdytysaikoja ja voi näin vaikuttaa myös tuotteen rakenteeseen. Tuote voi esimerkiksi hajota tai epäpuhtauksia voi muodostua, koska tuotetta sekoitetaan kauemmin korkeassa lämpötilassa.

Uutot vievät paljon enemmän työaikaa tuotannossa, koska niiden tekeminen vaatii monessa eri kerroksessa kulkemista ja liuosten kuljettamista niiden välillä. Faasien erottuminen täytyy olla myös hyvä, koska erotuksen havaitseminen ja välifaasit ja sakat vaikeuttavat erotuksen havaitsemista tuotannossa. Opinnäytetyön aivoriihessä keskityttiin paljon juuri uuttoihin ja niiden lukumäärään. Uuttoihin käytetyn työajan hintaa verrattiin uutosta saatavaan

hyötyyn eli tuotteen saantoon. Uuttojen määrää, niiden tilavuuksia ja tehokkuutta olisikin hyvä tutkia laboratoriossa enemmän.

Myös esimerkiksi roska- ja hiilisuodatukset ovat tehtaalla työläämpiä, koska ne vaativat painesuodattimen kokoamisen ja purkamisen. Varsinkin purkaminen vaatii erityissuojautumista suodattimeen jäävien liuotinhöyryjen takia. Turhien roskasuodatusten pois jättämistä synteesin alkuvaiheesta mietittiin myös aivoriihessä.

Myös tuotteiden eri olomuodot ja kiteytymiset aiheuttavat tehtaalla enemmän ongelmia kuin laboratoriossa. Laboratoriossa ei kiinnitetä tarpeeksi huomiota seoksen rakenteeseen tai tuotteen kiteytymiseen esimerkiksi kolvin tai reaktorin reunoille. Tuotteen kiteytyminen nestepinnan yläpuolelle aiheuttaa tuotannossa paljon työtä ja vaivaa, kun kiteinen tuoteluokse siirretään esimerkiksi reaktorista linkoon. Laboratoriossa kidekranssi on helppo raaputtaa spaattelilla tuoteluoksen joukkoon.

Toki esimerkiksi uusien kehitteillä olevien tuotteiden kohdalla optimointia ei kannata tehdä ennen koe-eriä, koska tuotteesta ei välttämättä tule koskaan valmista tuotetta tuotantoon. Mutta koe-erien jälkeen tuotteen voisi ottaa uudelleen optimoitavaksi laboratorioon. Tosin tällöin täytyy taas huomioida mahdolliset jo koe-erävaiheessa tehdyt tuotteen rekisteröinnit.

10 YHTEENVETO

Opinnäytetyölle asetetut tavoitteet saavutettiin, koska läpimenoaikojen vaihtelun suuruus pystyttiin määrittämään ja aikoihin vaikuttavia syitä löydettiin useita. Lisäksi opinnäytetyön avulla on yhden tuotteen valmistusprosessi käyty perusteellisesti läpi ja työtä voi käyttää mallina, kun muita prosesseja kehitetään.

GMP:n, työturvallisuuden, kemiallisten prosessien, tehtaan rakenteen ja laajan tuotepaletin takia Lean-toiminnan käyttöönotto tehokkaasti on vaikeaa. Paljon pystytään kuitenkin tekemään ilman suuria investointeja. Lisäksi jatkuvalla parantamisella, jossa koko henkilöstö on mukana, prosesseja pystyttäisiin tehostamaan. Myös tuotantotilojen järjestystä ja välineiden sijoittelua parantamalla saataisiin toimintaa nopeutettua.

Valmistuserien välillä oli suurta vaihtelua sekä kokonaisläpimenoajoissa että yksikköprosessien läpimenoajoissa. Suurinta vaihtelua oli jäähdytys-, lämmitys-, tislauk-, panostus- ja linkousajoissa. Lämmitys-, jäähdytys, ja tislaukajakojen vaihteluun oli syynä käytössä olevien hyödykkeiden manuaalinen hallinta ja hyödykkeiden ajoittaiset käyttövaikeudet. Panostusajakoihin vaikutti töiden organisointi, etukäteissuunnittelut sekä viikonloppuseisokit. Linkoamisaikoihin vaikutti tuoteseoksen partikkelijakauma.

Haastattelujen ja työohjeiden läpikäynnin avulla löytyi paljon parannusehdotuksia, joiden avulla prosesseja pystyttäisiin nopeuttamaan ja parantamaan. Vaikka suurinta osaa parannusehdotuksista ei voitu toteuttaa lääkeaineen rekisteröinnin takia, on opinnäytetyöstä jo ollut hyötyä tuotannossa. Valmistuspöytäkirjoihin ehdotetut muutokset on käsitelty ja osa parannuksista on jo otettu käyttöön työn jälkeisissä kampanjoissa. Jatkossa loput valmistuspöytäkirjojen virheet korjataan ja parannukset toteutetaan, kun valmistuspöytäkirjoja laaditaan uusia kampanjoita varten. Ehdotettuja prosessiparannuksia myös tutkitaan lisää ottamalla tutkimusnäytteitä tulevista valmistuseristä.

Työssä huomattiin myös, että Tutkimus- ja kehitysosastolla on suuri merkitys prosessien tehostamisessa. On järkevää optimoida prosesseja jo kehitysvaiheessa, ennen kuin ne siirtyvät tehdasmittakaavan valmistukseen.

LÄHTEET

- 1 Lääkelaki, [online viitattu 28.4.2013], saatavilla [www-muodossa: http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1987/19870395](http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1987/19870395)
- 2 ICH Guidelines , Q7, GOOD MANUFACTURING PRACTICE GUIDE FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS, [online viitattu 28.4.2013] saatavilla [www-muodossa: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf)
- 3 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Vol 4Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials [viitattu 28.4.2013] saatavilla [www-muodossa: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2007_09_gmp_part2_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2007_09_gmp_part2_en.pdf)
- 4 Kajaste, V., Liukko, T. (1994) Lean-toiminta – Suomalaisten yritysten kokemuksia, Metalliteollisuuden kustannus Oy, Tampere, ss. 8-10, 12, 36.
- 5 Larikka, M., Pohjasmäki, J. (1995) Jatkuva parantaminen, Metalliteollisuuden kustannus Oy, Tampere, ss. 8-9.
- 6 Larikka, M., Heinilä, P., Selin, K., Tuominen, J. (2007) Tuottavuuden jatkuva parantaminen, Tammer-Paino Oy, Tampere, s. 145-146.
- 7 Haverila, M., Uusi-Rauva, E., Kouri, I., Miettinen, A. (2009) Teollisuustalous, 6.painos, Infacs, Tampere, ss. 401-404
- 8 Andersin, H., Karjalainen, J., Laakso, T. (1994) Suoritusten mittaus ohjausvälineenä, Metalliteollisuuden Kustannus Oy, Tampere, ss. 91
- 9 Pihkala, J. (2007) Prosessitekniikan yksikköprosessit, 3. Painos, Hakapaino Oy, Helsinki, ss. 66-73
- 10 Coulson, J., Richardson, J. (1996) Chemical engineering vol. 1, 5. painos, Butterworth-Heinemann Ltd, Iso-Britannia, ss. 91-94, 105, 338-339, 364-365, 430-431.
- 11 Hakkarainen, M. (2000) Charles E. Mortimer kemia, 2. Painos, Gummerus kirjapaino Oy, Jyväskylä, ss. 124-125
- 12 McCabe, L.W., Smith, J.C., Harriot, P. (1993) Unit Operations of Chemical Engineering, 5.painos, McGraw-Hill, Inc., Yhdysvallat, ss. 235- 251
- 13 Coulson, J., Richardson, J. (1996) Chemical engineering vol. 2, 4. painos, Butterworth-Heinemann Ltd, Iso-Britannia, ss. 244, 248, 261-264, 287-293, 297, 300, 365-378, 669
- 14 <http://passel.unl.edu/pages/informationmodule.php?idinformationmodule=1130447039&topicorder=6&maxto=10&minto=1>, viitattu 9.4.13

	Timolol 5-6 th stage	TOK	Average	MAX	MIN	s	%	1_2011	2_2011	3_2011	4_2011	5_2011	6_2011	7_2011	9_2011	10_2011
1	Loading	3.0						6.3.2011 19:15	10.3.2011 19:00	13.3.2011 9:15	16.3.2011 1:15	17.3.2011 23:15	20.3.2011 16:10	25.6.2011 14:00	29.6.2011 23:30	2.7.2011 10:40
	End	3.5						3/6/11 20:45	3/10/11 20:25	3/13/11 10:40	3/16/11 2:35	3/18/11 1:10	3/20/11 18:20	6/25/11 17:00	6/30/11 1:15	7/2/11 12:10
2	Loading time		01 h 46 min	03 h 00 min	01 h 20 min	0.002	69	01 h 30 min	01 h 25 min	01 h 25 min	01 h 20 min	01 h 55 min	02 h 10 min	03 h 00 min	01 h 45 min	01 h 30 min
	Heating end	3.6						3/6/11 21:10	3/10/11 20:45	3/13/11 11:30	3/16/11 3:10	3/18/11 1:45	3/20/11 18:50	6/25/11 17:40	6/30/11 1:40	7/2/11 12:40
3	Heating time		00 h 32 min	00 h 50 min	00 h 20 min	0.002	55	00 h 25 min	00 h 20 min	00 h 50 min	00 h 35 min	00 h 35 min	00 h 30 min	00 h 40 min	00 h 25 min	00 h 30 min
	Cooling	3.7						3/6/11 21:30	3/10/11 21:05	3/13/11 12:00	3/16/11 3:45	3/18/11 2:15	3/20/11 19:50	6/25/11 18:10	6/30/11 2:00	7/2/11 13:05
4	Cooling end	3.7						3/7/11 3:30	3/11/11 1:00	3/13/11 16:05	3/16/11 8:30	3/18/11 5:35	3/20/11 22:25	6/25/11 21:00	6/30/11 5:20	7/2/11 17:40
	Cooling time		03 h 56 min	06 h 00 min	02 h 35 min	0.061	52	06 h 00 min	03 h 55 min	04 h 05 min	04 h 45 min	03 h 20 min	02 h 35 min	02 h 50 min	03 h 20 min	04 h 35 min
5	Centrifugation end	4.3						3/7/11 8:05	3/11/11 2:35	3/13/11 21:10	3/16/11 11:00	3/18/11 8:20	3/21/11 1:15	6/25/11 23:55	6/30/11 13:35	7/2/11 19:40
	Centrifugation time		03 h 36 min	08 h 15 min	01 h 35 min	0.088	128	04 h 35 min	01 h 35 min	05 h 05 min	02 h 30 min	02 h 45 min	02 h 50 min	02 h 55 min	08 h 15 min	02 h 00 min
1	Loading	6.0						3/6/11 15:25	3/10/11 11:20	3/13/11 7:15	3/15/11 15:15	3/17/11 18:35	3/20/11 3:00	6/25/11 9:45	6/29/11 23:20	7/2/11 7:10
	Loading time		02 h 57 min	11 h 15 min	00 h 50 min	0.074	280	03 h 20 min	00 h 50 min	02 h 20 min	02 h 00 min	01 h 30 min	11 h 15 min	00 h 50 min	01 h 40 min	02 h 55 min
2	pH adjustment	6.4						3/6/11 18:45	3/10/11 12:10	3/13/11 9:35	3/15/11 17:15	3/17/11 20:05	3/20/11 14:15	6/25/11 10:35	6/30/11 1:00	7/2/11 10:05
	End	6.4						3/6/11 19:00	3/10/11 12:25	3/13/11 9:50	3/15/11 17:30	3/17/11 21:20	3/20/11 15:15	6/25/11 11:05	6/30/11 1:30	7/2/11 10:25
	pH adjustment time		00 h 30 min	01 h 15 min	00 h 15 min	0.000	145	00 h 15 min	00 h 15 min	00 h 15 min	00 h 15 min	01 h 15 min	01 h 00 min	00 h 30 min	00 h 30 min	00 h 20 min
3	Separation + extraction	7.1						3/6/11 22:00	3/10/11 15:15	3/13/11 12:25	3/15/11 20:05	3/18/11 0:35	3/20/11 17:00	6/25/11 13:10	6/30/11 5:15	7/2/11 13:20
	Time		02 h 45 min	03 h 45 min	01 h 45 min	0.005	36	03 h 00 min	02 h 50 min	02 h 35 min	02 h 35 min	03 h 15 min	01 h 45 min	02 h 05 min	03 h 45 min	02 h 55 min
	Time between		00 h 37 min	01 h 30 min	00 h 10 min	0.015	142	01 h 30 min	01 h 00 min	00 h 35 min	00 h 10 min	00 h 30 min	00 h 20 min	00 h 20 min	00 h 30 min	00 h 40 min
4	Water washing	8.0						3/6/11 23:30	3/10/11 16:15	3/13/11 13:00	3/15/11 20:15	3/18/11 1:05	3/20/11 17:20	6/25/11 13:30	6/30/11 5:45	7/2/11 14:00
	Time		01 h 15 min	01 h 45 min	00 h 45 min	0.007	39	01 h 30 min	01 h 15 min	01 h 05 min	01 h 45 min	01 h 15 min	00 h 50 min	00 h 45 min	01 h 30 min	01 h 25 min
5	Distillation	8.1						3/7/11 1:00	3/10/11 17:30	3/13/11 14:05	3/15/11 22:00	3/18/11 2:20	3/20/11 18:10	6/25/11 14:15	6/30/11 7:15	7/2/11 15:25
	End	8.4						3/7/11 7:25	3/10/11 20:15	3/13/11 20:15	3/16/11 4:25	3/18/11 5:40	3/20/11 19:35	6/25/11 17:40	6/30/11 13:40	7/2/11 17:50
	Distillation time		04 h 18 min	06 h 25 min	01 h 25 min	0.108	49	06 h 25 min	02 h 45 min	06 h 10 min	06 h 25 min	03 h 20 min	01 h 25 min	03 h 25 min	06 h 25 min	02 h 25 min
1	5 th Loading + dissolving	9						3/7/11 8:15	3/11/11 2:55	3/13/11 21:15	3/16/11 11:05	3/18/11 8:25	3/21/11 1:20	6/25/11 23:55	6/30/11 13:35	7/2/11 21:20
	Loading time		00 h 20 min	00 h 35 min	00 h 00 min	0.007	70	00 h 35 min	00 h 20 min	00 h 30 min	00 h 15 min	00 h 30 min	00 h 10 min	00 h 35 min	00 h 10 min	00 h 00 min
2	Reaction	9.2						3/7/11 8:50	3/11/11 3:15	3/13/11 21:45	3/16/11 11:20	3/18/11 8:55	3/21/11 1:30	6/26/11 0:30	6/30/11 13:45	7/2/11 21:05
	Reaction time		01 h 13 min	02 h 45 min	00 h 35 min	0.010	125	00 h 40 min	01 h 00 min	01 h 20 min	00 h 40 min	00 h 35 min	00 h 55 min	00 h 50 min	02 h 15 min	02 h 45 min
3	Cooling	10.2						3/7/11 9:30	3/11/11 4:15	3/13/11 23:05	3/16/11 12:00	3/18/11 9:30	3/21/11 2:25	6/26/11 1:20	6/30/11 16:00	7/2/11 23:50
	Cooling time		01 h 26 min	01 h 50 min	00 h 00 min	0.007	28	01 h 40 min	01 h 25 min	01 h 35 min	01 h 40 min	01 h 50 min	01 h 10 min	01 h 50 min	01 h 45 min	00 h 00 min
4	Stirring	10.4						3/7/11 11:10	3/11/11 5:40	3/14/11 0:40	3/16/11 13:40	3/18/11 11:20	3/21/11 3:35	6/26/11 3:10	6/30/11 17:45	7/2/11 23:50
	End	10.4						3/8/11 23:10	3/12/11 17:30	3/15/11 12:10	3/18/11 1:00	3/19/11 23:20	3/22/11 15:35	6/27/11 15:10	7/2/11 5:15	7/4/11 11:00
	Stirring Time		1 d 11 h 42 min	1 d 12 h 00 min	1 d 11 h 10 min	0.005	1	1 d 12 h 00 min	1 d 11 h 50 min	1 d 11 h 30 min	1 d 11 h 20 min	1 d 12 h 00 min	1 d 12 h 00 min	1 d 12 h 00 min	1 d 11 h 30 min	1 d 11 h 10 min
5	Centrifugation	10.4						3/8/11 23:10	3/12/11 17:30	3/15/11 12:10	3/18/11 1:00	3/19/11 23:20	3/22/11 15:35	6/27/11 15:10	7/2/11 5:15	7/4/11 11:00
	End	11.1						3/9/11 5:45	3/13/11 1:10	3/15/11 19:15	3/18/11 7:10	3/20/11 6:15	3/22/11 22:15	6/27/11 19:20	7/2/11 12:20	7/4/11 17:20
	Centrifugation Time		06 h 31 min	07 h 40 min	04 h 10 min	0.032	18	06 h 35 min	07 h 40 min	07 h 05 min	06 h 10 min	06 h 55 min	06 h 40 min	04 h 10 min	07 h 05 min	06 h 20 min
	Total		2 d 07 h 50 min	2 d 12 h 50 min	2 d 05 h 20 min	0.128	9	2 d 10 h 30 min	2 d 06 h 10 min	2 d 10 h 00 min	2 d 05 h 55 min	2 d 07 h 00 min	2 d 06 h 05 min	2 d 05 h 20 min	2 d 12 h 50 min	2 d 06 h 40 min

- = Yksikköoperaatiot, joissa suurin vaihtelu
 = Maksimiaika ko. yksikköoperaatiossa
 = Kampanjan ensimmäiset erät
 s = otoskeskihajonta (standard deviation)
 % = Maksimiläpimenoajan % ero suhteessa keskimääräiseen läpimenoaikaan

	8.stage	TOK	Average	MAX	MIN	s	%	1_2011	2_2011	3_2011	4_2011	5_2011	14_2011	16_2011	17_2011	18_2011	19_2011
1.	Loading	3.1						1/8/11 16:00	1/9/11 15:50	1/11/11 16:00	1/13/11 1:40	1/14/11 1:10	8/28/11 7:30	8/31/11 8:15	9/1/11 8:15	9/5/11 7:15	9/6/11 3:20
	End	3.3						1/8/11 16:45	1/9/11 16:25	1/11/11 16:35	1/13/11 2:25	1/14/11 1:30	8/28/11 9:45	8/31/11 9:55	9/1/11 9:35	9/5/11 8:20	9/6/11 4:50
	Loading time		00 h 59 min	02 h 15 min	00 h 20 min	0.03	129	0.03125	00 h 35 min	00 h 35 min	00 h 45 min	00 h 20 min	02 h 15 min	01 h 40 min	01 h 20 min	01 h 05 min	00 h 30 min
2.	Heating start							1/8/11 16:45	1/9/11 16:25	1/11/11 16:35	1/13/11 2:25	1/14/11 1:30	8/28/11 9:45	8/31/11 9:55	9/1/11 9:35	9/5/11 8:20	9/6/11 3:50
	Heating end	3.3						1/8/11 18:50	1/9/11 18:50	1/11/11 19:45	1/13/11 4:05	1/14/11 2:55	8/28/11 11:40	8/31/11 11:25	9/1/11 10:50	9/5/11 9:50	9/6/11 4:50
3.	Heating time		01 h 47 min	03 h 10 min	01 h 00 min	0.03	77	02 h 05 min	02 h 25 min	03 h 10 min	01 h 40 min	01 h 25 min	01 h 55 min	01 h 30 min	01 h 15 min	01 h 30 min	01 h 00 min
	Cooling start	3.4						1/9/11 1:30	1/10/11 1:35	1/11/11 2:35	1/13/11 11:05	1/14/11 9:45	8/28/11 18:40	8/31/11 18:05	9/1/11 17:05	9/5/11 16:50	9/6/11 11:50
	Cooling end	3.4						1/9/11 4:05	1/10/11 4:05	1/11/11 5:25	1/13/11 13:50	1/14/11 12:25	8/28/11 22:00	8/31/11 20:50	9/1/11 20:05	9/5/11 20:00	9/6/11 14:30
4.	Cooling time		02 h 49 min	03 h 20 min	02 h 30 min	0.01	18	02 h 35 min	02 h 30 min	02 h 50 min	02 h 45 min	02 h 40 min	03 h 20 min	02 h 45 min	03 h 00 min	03 h 10 min	02 h 40 min
	End	3.5						1/9/11 4:40	1/10/11 4:35	1/11/11 6:20	1/13/11 14:25	1/14/11 13:10	8/28/11 23:20	8/31/11 21:10	9/1/11 20:45	9/5/11 20:40	9/6/11 15:20
	Time		00 h 43 min	01 h 20 min	00 h 20 min	0.01	86	00 h 35 min	00 h 30 min	00 h 55 min	00 h 35 min	00 h 45 min	01 h 20 min	00 h 20 min	00 h 40 min	00 h 40 min	00 h 50 min
5.	Stirring time		20 min	20 min	20 min	0.00	0	20 min	20 min	20 min	20 min	20 min	20 min	20 min	20 min	20 min	20 min
	End	3.5						1/9/11 5:00	1/10/11 4:55	1/11/11 6:20	1/13/11 14:45	1/14/11 13:30	8/28/11 23:35	8/31/11 21:30	9/1/11 21:05	9/5/11 21:00	9/6/11 15:40
6.	Separating time	3.6.						20 min	20 min	20 min	20 min	20 min	23 min	21 min	20 min	20 min	20 min
	End	3.7	18 h 41 min					1/9/11 7:00	1/10/11 7:00	1/11/11 8:10	1/13/11 15:55	1/14/11 15:00	8/29/11 1:05	8/31/11 23:05	9/1/11 22:25	9/5/11 22:20	9/6/11 16:55
	Time between		01 h 33 min	02 h 05 min	01 h 10 min	0.01	34	02 h 00 min	02 h 05 min	01 h 50 min	01 h 10 min	01 h 30 min	01 h 30 min	01 h 35 min	01 h 20 min	01 h 20 min	01 h 15 min
	End	3.8						1/9/11 9:20	1/10/11 9:50	1/11/11 10:35	1/13/11 18:35	1/14/11 17:30	8/29/11 2:05	9/1/11 1:05	9/2/11 0:40	9/6/11 0:10	9/6/11 18:40
7.	Loading time		02 h 09 min	02 h 50 min	01 h 00 min	0.02	31	02 h 20 min	02 h 50 min	02 h 25 min	02 h 40 min	02 h 30 min	01 h 00 min	02 h 00 min	02 h 15 min	01 h 50 min	01 h 45 min
	Time between		00 h 50 min	02 h 25 min	00 h 20 min	0.03	190	00 h 50 min	01 h 40 min	00 h 55 min	02 h 25 min	00 h 30 min	00 h 20 min	00 h 25 min	00 h 35 min	00 h 20 min	00 h 20 min
8.	Crystallization	4.1						1/9/11 10:10	1/10/11 11:30	1/11/11 11:30	1/13/11 21:00	1/14/11 18:00	8/29/11 2:25	9/1/11 1:30	9/2/11 1:15	9/6/11 0:30	9/6/11 19:00
	End	4.1						1/9/11 10:45	1/10/11 12:10	1/11/11 12:10	1/13/11 21:35	1/14/11 18:35	8/29/11 3:00	9/1/11 2:10	9/2/11 1:45	9/6/11 1:05	9/6/11 19:40
	Time		00 h 36 min	00 h 40 min	00 h 30 min	0.00	10	00 h 35 min	00 h 40 min	00 h 40 min	00 h 35 min	00 h 35 min	00 h 35 min	00 h 40 min	00 h 30 min	00 h 35 min	00 h 40 min
9.	Loading solven	4.3						1/9/11 11:30	1/10/11 13:00	1/11/11 13:05	1/12/11 11:30	1/14/11 19:20	9/1/11 4:00	9/1/11 2:20	9/2/11 2:00	9/6/11 1:15	9/6/11 20:00
	Time		00 h 31 min	00 h 55 min	00 h 10 min	0.01	77	00 h 45 min	00 h 50 min	00 h 55 min	00 h 40 min	00 h 45 min	00 h 20 min	00 h 10 min	00 h 15 min	00 h 10 min	00 h 20 min
10.	Cooling	4.3.						1/9/11 11:30	1/10/11 13:00	1/11/11 13:05	1/13/11 22:15	1/14/11 19:20	8/29/11 3:20	9/1/11 2:20	9/2/11 2:00	9/6/11 1:15	9/6/11 20:00
	End	4.3						1/9/11 17:50	1/10/11 20:10	1/11/11 21:05	1/14/11 4:55	1/15/11 3:20	8/29/11 10:50	9/1/11 8:30	9/2/11 7:45	9/6/11 8:05	9/7/11 2:00
	Time		06 h 50 min	08 h 00 min	05 h 45 min	0.03	17	06 h 20 min	07 h 10 min	08 h 00 min	06 h 40 min	08 h 00 min	07 h 30 min	06 h 10 min	05 h 45 min	06 h 50 min	06 h 00 min
11.	Centrifugation	4.3						1/9/11 17:50	1/10/11 20:10	1/12/11 21:10	1/14/11 4:55	1/15/11 3:20	8/29/11 10:55	9/1/11 8:30	9/2/11 7:45	9/6/11 8:05	9/7/11 2:00
	Filling start	5.1						1/9/11 17:55	1/10/11 20:10	1/12/11 21:20	1/9/11 17:55	1/15/11 3:20	9/6/11 8:05	9/6/11 8:05	9/6/11 8:05	9/6/11 8:05	9/7/11 2:05
	End	5.1						1/9/11 19:30	1/10/11 21:45	1/12/11 23:15	1/14/11 6:45	1/15/11 5:10	8/29/11 12:40	9/1/11 9:55	9/2/11 9:10	9/6/11 9:40	9/7/11 3:30
	Time		01 h 38 min	01 h 55 min	01 h 25 min	0.01	17	01 h 35 min	01 h 35 min	01 h 55 min	01 h 50 min	01 h 50 min	01 h 45 min	01 h 25 min	01 h 25 min	01 h 35 min	01 h 25 min
	Total		1 d 03 h 36 min	1 d 07 h 15 min	1 d 00 h 10 min	0.10	13	1 d 03 h 30 min	1 d 05 h 55 min	1 d 07 h 15 min	1 d 05 h 05 min	1 d 04 h 00 min	1 d 05 h 10 min	1 d 01 h 40 min	1 d 00 h 55 min	1 d 02 h 25 min	1 d 00 h 10 min

 = Yksikköoperaatiot, joissa suurin vaihtelu

 = Maksimiaika ko. yksikköoperaatiossa

 = Kampanjan ensimmäiset erät

s = standard deviation

% = Maksimiläpimenoaika suurempi kuin keskimääräinen läpimenoaika

		TOK	Average	MAX	MIN	Std	%	2010/1	2010/2	2010/3	2010/4	2010/5	2010/6	2010/7	2010/8	2010/9
1.	Loading start	3.2						1/22/11 22:00	1/23/11 21:45	1/25/11 1:00	5/2/11 21:20	5/6/11 16:25	5/7/11 12:45	9/20/11 0:20	9/20/11 21:40	9/23/11 5:10
	Loading time		01 h 01 min	01 h 50 min	00 h 35 min	0.02	80	01 h 15 min	00 h 55 min	01 h 10 min	01 h 50 min	00 h 35 min	00 h 40 min	00 h 45 min	01 h 25 min	00 h 35 min
2.	Heating + stirring	3.3.						1/22/11 23:15	1/23/11 22:40	1/25/11 2:10	5/2/11 23:10	5/6/11 17:00	5/7/11 13:25	9/20/11 1:05	9/20/11 23:05	9/23/11 5:45
	End	3.3						1/23/11 0:20	1/23/11 23:35	1/25/11 2:50	5/3/11 0:00	5/6/11 18:10	5/7/11 14:15	9/20/11 1:45	9/20/11 23:35	9/23/11 6:05
	Time		00 h 46 min	01 h 10 min	00 h 20 min	0.01	50	01 h 05 min	00 h 55 min	00 h 40 min	00 h 50 min	01 h 10 min	00 h 50 min	00 h 40 min	00 h 30 min	00 h 20 min
3.	Filtering + time between		00 h 46 min	01 h 15 min	00 h 25 min	0.01	61	00 h 25 min	00 h 35 min	01 h 10 min	00 h 25 min	00 h 35 min	01 h 00 min	00 h 40 min	00 h 55 min	01 h 15 min
4.	Stirring start	4.						1/23/11 0:45	1/24/11 0:10	1/25/11 4:00	5/3/11 0:25	5/6/11 18:45	5/7/11 15:15	9/20/11 2:25	9/21/11 0:30	9/23/11 7:20
5.	Loading							1/23/11 3:00	1/24/11 2:25	1/25/11 8:00	5/3/11 2:25	5/6/11 20:10	5/7/11 16:25	9/20/11 3:45	9/21/11 2:10	9/23/11 9:30
6.	Loading time		01 h 03 min	01 h 20 min	00 h 45 min	0.01	25	01 h 00 min	00 h 45 min	01 h 20 min	00 h 50 min	01 h 00 min	01 h 20 min	01 h 15 min	01 h 05 min	01 h 00 min
	Heating start	5.3.						1/23/11 4:00	1/24/11 3:10	1/25/11 9:20	5/3/11 3:15	5/6/11 21:10	5/7/11 17:45	9/20/11 5:00	9/21/11 3:15	9/23/11 10:30
7.	Heating time		00 h 12 min	00 h 20 min	00 h 10 min	0.00	64	00 h 10 min	00 h 10 min	00 h 15 min	00 h 10 min	00 h 10 min	00 h 20 min	00 h 10 min	00 h 15 min	00 h 10 min
	Cooling start	5.4						1/23/11 4:10	1/24/11 3:20	1/25/11 9:35	5/3/11 3:25	5/6/11 21:20	5/7/11 18:05	9/20/11 5:10	9/21/11 3:30	9/23/11 10:40
	Cooling end	5.4						1/23/11 10:05	1/24/11 10:00	1/25/11 15:50	5/3/11 10:00	5/7/11 3:30	5/8/11 0:10	9/20/11 14:00	9/21/11 8:35	9/23/11 15:45
8.	Cooling time		06 h 17 min	08 h 50 min	05 h 05 min	0.05	40	05 h 55 min	06 h 40 min	06 h 15 min	06 h 35 min	06 h 10 min	06 h 05 min	08 h 50 min	05 h 05 min	05 h 05 min
	Stirring start	5.4						1/23/11 10:05	1/24/11 10:00	1/25/11 15:50	5/3/11 10:00	5/7/11 3:30	5/8/11 0:10	9/20/11 14:00	9/21/11 8:35	9/23/11 15:45
9.	Stirring time		01 h 36 min	02 h 00 min	01 h 00 min	0.02	25	01 h 35 min	01 h 00 min	01 h 00 min	02 h 00 min	01 h 45 min	01 h 35 min	01 h 30 min	02 h 00 min	02 h 00 min
10.	Centrifugation	6.						1/23/11 11:40	1/24/11 11:00	1/25/11 16:50	5/3/11 12:00	5/7/11 5:15	5/8/11 1:45	9/20/11 15:30	9/21/11 10:35	9/23/11 17:45
	Centrifugation	6.1						1/23/11 17:10	1/24/11 17:00	1/25/11 21:50	5/3/11 18:40	5/7/11 9:45	5/8/11 6:00	9/20/11 20:00	9/21/11 15:50	9/23/11 21:35
	Centrifugation time		05 h 03 min	06 h 40 min	03 h 50 min	0.04	32	05 h 30 min	06 h 00 min	05 h 00 min	06 h 40 min	04 h 30 min	04 h 15 min	04 h 30 min	05 h 15 min	03 h 50 min
	Total before drying		18 h 49 min	21 h 20 min	16 h 25 min	0.07	13	19 h 10 min	19 h 15 min	20 h 50 min	21 h 20 min	17 h 20 min	17 h 15 min	19 h 40 min	18 h 10 min	16 h 25 min



= Yksikköoperaatiot, joissa suurin vaihtelu

= Maksimiaika ko. yksikköoperaatiossa

= Kampanjan ensimmäiset erät

= Havaintoilmoituskaavakkeissa ollut merkintä poikkeamasta (imulaite vuosi, käynnistyshäiriö lingossa)

s = standard deviation

% = Maksimiläpimenoajan % ero suhteessa keskimääräiseen läpimenoaikaan

2. Vaihe

TOK 5.2

Parannusehdotus: Tuote jaetaan 3-osaan. Mahtuuko yhteen reaktoriin, jos vaihdetaan reaktoria suurempaan?

Tulos: Ei mahdu

TOK 5.3

Parannusehdotus: Voiko rikkihapon lisätä konsentroituneena, nopeuttaisi lisäämistä

Tulos: Ei voi, koska lämpötilaa ei pystyisi kontrolloimaan.

TOK 7.1 ja TOK 10.2/11.1 2. linkous

Ongelma: Valmiin tuotteen siirto linkoon on vaikeaa, koska pesuveden lisääminen muodostaa paljon vaahtoa → kylmää vettä joutuu lisäämään lopussa runsaasti, jotta saa vaahdon huuhdeltua pois. Hankaa pitää myös lämpötila kurissa (lämpötila 20-25 °C).

Ratkaisu: Kokeillaan kierrosnopeuden pienentämistä seuraavassa kampanjassa.

TOK 9.2

Ongelma: Emäliuosten neutraloinnissa iso työ ja neutralointi varaa kattilaa

Ratkaisuohje: Voiko lipeää valuttaa joukkoon samalla kun viemäroidään? Tai lisätä lipeä suoraan konttiin?

Tulos: Varmistetaan asia.

3. Vaihe

TOK3.6

Ongelma: Tislaus normaalipaineessa vaatii korkean lämmön → hidas lämmitys.

Ratkaisu: Tarkistetaan salliiko rekisteröinti liuottimen tislauksen vakuuissa ja voiko liuotinta tiivistää enemmän (helpottaisi jatkotyöskentelyä).

Tulos: Rekisteröinti ei salli.

TOK 4.1

Ongelma: Ohjeen mukaan linkokakku tulisi pestä 0...-5 °C liuottimella.

Liuotinta kuitenkin niin vähän ettei pysty jäähdyttämään → vaatisi paljon työtä (melomista) jos haluttaisiin lämpö 0...-5 °C.

Ratkaisu: Lämpötilan nosto ei vaikuta laatuun, joten muutetaan valmistuspöytäkirjaan lämpötila alle 10 astetta.

4. vaihe

TOK 4.7

Ongelma: kiinteä lähtöaine kovaa

- Vaikea panostaa
- kovia kikkareita → tukkivat helposti pohjaventtiilin
- pitää rikkoa melan kanssa
- voisiko myös lämpöä nostaa?
- miksei käytetä koko valmistettua määrää

Ratkaisu: Liuosta ei voi tehdä valmiiksi etukäteen, koska muodostuu etyyliesteriä. Tehdään seuraavassa kampanjassa lähtöaineliuosta tarvittava määrä suoraan reaktoriin. Nostetaan myös liuotuslämpötilaa esim. 65-75°C.

TOK 4.2

Parannusehdotus: Riittääkö yksi takaisinuuutto.

Testi: Testataan paljonko tuotetta uuttuu liuottimeen. Lasketaan valmistuskustannusta suhteessa tuotteen saantoon (hintaan).

TOK 5.1

Korjaus ohjeeseen: Kierrätetään pesuliuokset reaktorin kautta.

5.-6. vaihe

TOK 3.6

Parannusehdotus: Voiko reaktion suorittaa alhaisemmassa lämpötilassa esim. 80 °C (turvallisuus parannus).

Tulos: Tutkitaan edistyykö reaktio alhaisemmassa lämmössä.

TOK 6.4

Parannusehdotus: Ohjeessa pH vaatimus 11-13. Käytännössä pH aina yli 13

Ratkaisu: pH:n nousu ei vaikuta tuotteen laatuun, joten muutos ohjeeseen: pH ohjearvo yli 11

TOK 7.1

Parannusehdotus: 2. pesu(uutto) liuottimella, onko tarpeen?

Ratkaisu: Otetaan näytteitä seuraavasta kampanjasta.

TOK 8.3

Parannusehdotus: Onko veden poisto tislauksessa tarpeen?

Tulos: On, koska se parantaa saantoa.

TOK 10.4

Parannusehdotus: Sekoitusaika 35 h. Onko tarpeen näin pitkä?

Ratkaisu: On, koska parantaa saantoa.

Ongelma: Kampanjan ensimmäinen erä ympätään. Muiden kiteytys tehdään edellisen erän huuhtelemattomaan kattilaan → tuotekiteistä tulee kivikovia → ongelmia jälkikäsittelyssä.

Ratkaisu: Ympätään jokainen erä erikseen ja lisätään erien väliin välihuuhtelu. Nostetaan myös ympin määrää esim. 0,5 kg

TOK 11.1

Ongelma: Tuotekide värillinen. Ei todennäköisesti peseydy peseydy kunnolla linkouksen aikana.

Ratkaisu: Auttaisiko TOK 10.4 ympäys kidemuotoon ja näin myös peseytymiseen

7. vaihe

TOK 3.7

Ongelma: Ohjeessa olevat tislauksen aika, tislausnopeus ja ylitislatusn liuottimen määrät eivät täsmää

Ratkaisu: Tarkistetaan kumpi on määräävä.

TOK 4.1

Ongelma: 2.linkous: ei liuota sakkaa reaktorista (reunoille jää kova tuotekranssi) → pesuliuos mieluummin pesuastian kuin reaktorin kautta

Ratkaisu: viimeisessä erässä kaavinta ja välipesu. Otetaan näytteitä seuraavasta kampanjasta 1.kiteytyksen jälkeen ja tarkistetaan minkä laatuista on reunoille jäävä sakka.

Parannusehdotus: Voiko asetonia kierrättää raakatuotteissa.

Ratkaisu: Lasketaan kustannusvaikutus ja tarkistetaan salliiko rekisteröinti muutoksen.

TOK 5.3

Ongelma: miksi tässä ei tislausnopeutta ks. TOK 3.7

8.-vaihe

TOK 3.7

Parannusehdotus: Onko vesikerroksen liuotinuutto tarpeellinen (sisältää vain vähän tuotetta)

Ratkaisu: Tutkitaan voisiko liuottimen määrää lisäämällä saada enemmän tuotetta talteen.

TOK 3.8

Parannusehdotus: Voiko 2. vesipesun jättää pois.

Ratkaisu: tarkistetaan onko pH enää emäksinen.

TOK 3.9

Parannusehdotus: Onko suodatus tarpeellinen.

Tulos: On, koska se poistaa roskia ja kyseessä on kyseessä on tuotteen 2. viimeinen vaihe.

TOK 4.2

Ongelma: Kiteytymisessä ongelmia.

Ratkaisu: Lisätään ympin kokoa 10 g → 100 g

9.-vaihe

TOK 4.1

Ratkaisu ja ongelma: ks. 4. vaihe TOK 4.7.